

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS UNIVERSITÁRIO REITOR JOÃO DAVID FERREIRA LIMA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

Sibele Maria Schuantes Paim

**APLICAÇÃO DE CRONOFARMACOLOGIA NO APRAZAMENTO DE
MEDICAÇÕES EM
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

FLORIANÓPOLIS

2019

Sibele Maria Schuantes Paim

**APLICAÇÃO DE CRONOFARMACOLOGIA NO APRAZAMENTO DE
MEDICAÇÕES EM
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

Trabalho de conclusão de curso, referente à disciplina:
Trabalho de conclusão de curso II (INT5182) do Curso
de Graduação em Enfermagem da Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito parcial para obtenção
do Grau de Enfermeiro.
Orientadora: Prof. Dr^a. Daniela Couto Carvalho Barra

Florianópolis
2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Schuanes Paim, Sibebe Maria

Aplicação de cronofarmacologia no aprazamento de
medicações em Unidade de Terapia Intensiva / Sibebe Maria
Schuanes Paim ; orientadora, Daniela Couto Carvalho
Barra, 2019.

62 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Enfermagem, Florianópolis, 2019.

Inclui referências.

1. Enfermagem. 2. Enfermagem. 3. Unidades de Terapia
Intensiva. 4. Fenômenos Cronobiológicos. 5. Segurança do
Paciente. I. Carvalho Barra, Daniela Couto. II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Enfermagem. III. Título.

Sibele Maria Schuantes Paim

**Aplicação de cronofarmacologia no aprazamento de medicações em
Unidade de Terapia Intensiva**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Enfermeiro e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Enfermagem.

Florianópolis, 04 de novembro de 2019.

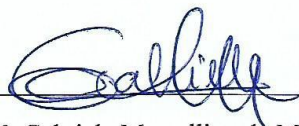


Prof. Dr. Felipa Rafaela Amadigi
Coordenadora do Curso

Banda Examinadora:



Prof. Dr. Daniela Couto Carvalho Barra
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina



Prof. Dr. Gabriela Marcellino de Melo Lanzoni
Membro da Banca
Universidade Federal de Santa Catarina



Prof. Dr. Elisiane Lorenzini
Membro da Banca

Universidade Federal de Santa Catarina

Este trabalho é dedicado a todo povo brasileiro como retorno do investimento feito para a minha formação acadêmica.

AGRADECIMENTOS

No decorrer do desenvolvimento da minha formação acadêmica que culminou na realização deste trabalho, agradeço a presença especial de pessoas que foram incentivo e luz para meus dias. Agradeço meus pais e avós por todo investimento financeiro e todo suporte emocional que dispensaram durante os anos de minha graduação. A distância foi uma barreira difícil de suportar, mas ouvi-los por telefone todos os dias me deu forças para não desistir dos meus sonhos.

Agradeço ao meu namorado pela força, paciência, ajuda e incentivo nos dias ensolarados e chuvosos, sua presença todos os dias em minha vida foi crucial para o sucesso da minha formação acadêmica e pessoal.

Aos meus amigos de perto e de longe, agradeço por toda esperança, todas as festas e comemorações, bem como, todos os dias de discussões que fomentaram o repensar das atitudes e contribuíram para que me tornasse melhor a cada dia. Sou muito grata pela presença de todos vocês em minha vida.

Também devo agradecimento a todos os mestres e doutores que durante a graduação dedicaram seu tempo e suas histórias de vida para minha formação desde o início, assim como, todas as enfermeiras e enfermeiros que tive a oportunidade de conhecer e trabalhar durante o processo de formação. Em especial, agradeço minha orientadora pelos momentos de ensinamento, orientação e norteamto no universo da enfermagem.

Por fim, agradeço a todos aqueles que, durante minha caminhada pelos semestres da enfermagem, foram meus pacientes e me permitiram entrar em suas vidas. Muito obrigada pela confiança e pela oportunidade de aprendizado, vocês são peça-chave do meu sucesso. Agradeço, também, a todo corpo administrativo da Universidade, foi através de seus esforços que pude frequentar todos os espaços, aprimorar meu aprendizado e me alimentar, obrigada a todos os técnicos administrativos e funcionários terceirizados pela manutenção desses ambientes.

“A ciência é muito simples. Quando se torna complicada, em geral, é porque o mundo é complicado – ou porque nós é que somos complicados. Quando nos afastamos assustados da ciência, porque ela parece difícil demais (ou porque não fomos bem ensinados), abrimos mão da capacidade de cuidar de nosso futuro.” (Carl Sagan, 1995).

RESUMO

Introdução: Uma das grandes preocupações dos profissionais enfermeiros de Unidade de Terapia Intensiva é a segurança do paciente, em especial, a administração de medicações de forma segura. Uma das atribuições deste profissional nesta área é o aprazamento das medicações prescritas. A fim de fundamentar esta prática em evidências científicas, sugere-se a aplicação dos conceitos de cronofarmacologia. **Objetivo:** Identificar as evidências científicas sobre cronobiologia e cronofarmacologia para subsidiar a tomada de decisão clínica do enfermeiro no aprazamento das medicações de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva. **Método:** Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura. A etapa inicial do estudo consistiu em analisar a lista de medicamentos disponibilizada pela farmácia de um hospital escola do sul do Brasil e identificar as principais medicações dispensadas para a Unidade de Terapia Intensiva, bem como, os medicamentos potencialmente perigosos. A partir da identificação das medicações, realizou-se a busca por estudos científicos indexados nas bases de dados *Web of Science*; PubMed (*US National Library of Medicine and National Institutes of Health*); SCOPUS; LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Embase, no período de janeiro a maio de 2019. **Resultados:** A pesquisa permitiu a construção de dois manuscritos. O primeiro manuscrito aborda os Medicamentos Potencialmente Perigosos identificados, heparina e insulina, e a aplicação da cronofarmacologia. As evidências científicas apontaram que a heparina atinge o maior potencial terapêutico no período noturno. Em relação à insulina, não foi encontrado estudo sobre sua administração exógena e os achados científicos evidenciaram desacordo quanto ao ritmo circadiano da concentração plasmática da insulina e a responsividade das células B pancreáticas. Porém, estudos apontaram que a sensibilidade à insulina é menor durante a noite. O segundo manuscrito abordou outras duas medicações mais frequentes, sendo elas omeprazol e levotiroxina. Os achados indicam que a administração noturna do omeprazol apresentou-se mais eficaz sobre a acidez esofágica e gástrica em pacientes com refluxo gastroesofágico. No entanto, o horário de administração deve ser acordado com o paciente em relação à percepção dos sintomas. A administração de levotiroxina não apresentou diferença significativa no horário de sua administração relacionado aos valores de hormônios tireoidianos e perfil lipídico, sendo o melhor momento de sua administração escolhido pelo paciente. **Conclusão:** Os dados encontrados neste estudo são pioneiros e podem subsidiar o enfermeiro no que tange sua prática de aprazamento de medicações em Unidades de Terapia Intensiva. Acredita-se que aplicar os conceitos e as evidências científicas da cronofarmacologia no aprazamento das medicações pode contribuir para que as mesmas sejam administradas em momentos adequados, visando à maximização das suas indicações clínicas junto aos pacientes. Recomenda-se que a tomada de decisão clínica quanto ao aprazamento das medicações pelos enfermeiros seja feita a partir de discussões com a equipe de saúde a fim de aprimorar as estratégias de segurança do paciente com base evidências científicas sobre cronofarmacologia.

Palavras-chave: Esquema de medicação. Conduta do Tratamento Medicamentoso. Farmacologia Clínica. Fenômenos Cronobiológicos. Unidades de Terapia Intensiva. Segurança do Paciente. Enfermagem.

ABSTRACT

Introduction: Patient safety it's one of the most important concern in nurses at the Intensive Care Unit, especially about drug administration. It is this professional that starts the drug administration process, when writes the time that each medication need to be administrated. In order to improve this practice with scientific evidences, we suggest the application of chronopharmacology. **Objective:** To identify chronobiology and chronopharmacology evidences that subsidies the nurses clinical reasoning about the time of medication administration at Intensive Care Unit. **Method:** Integrative review from four medications most used in the Intensive Care Unit at an University Hospital. Each medication was searched in the scientific literature. **Results:** Were write two manuscripts as result of this research. First about potentially dangerous medications: heparin and insulin. The second was about two medication most common at the Intensive Care Unit: omeprazole and levotiroxin. **Conclusion:** All this data about medication and chronopharmacology can help nurses in the work, mainly to determine the time of administration of each medication. It was the first research in nursing combing this two areas: nursing and chronopharmacology. In the end, this study can provide to nurses scientific evidences to make decision and in clinical reasoning.

Keywords: Drug Administration Schedule. Medication Therapy Management. Pharmacology, Clinical. Chronobiology Phenomena. Intensive Care Units. Patient Safety. Nursing.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Medicamentos selecionados para compor o estudo conforme nome, principal função farmacológica, número de dispensações e classificação como medicamento potencialmente perigosa.

Quadro 2 – Estratégias de busca utilizadas para a pesquisa nas bases de dados referentes às medicações. Florianópolis, SC, Brasil – 2019.

Quadro 3 – Classificação dos níveis de evidência.

Quadro 4 – Artigos selecionados para revisão – Heparina e Insulina: título do artigo, autoria, tipo de estudo, nível de evidência (NE) e objetivo do estudo. Florianópolis, SC, Brasil – 2019.

Quadro 5 – Artigos selecionados para revisão – Omeprazol e Levotiroxina: título do artigo, autoria, tipo de estudo, nível de evidência (NE) e objetivo do estudo. Florianópolis, SC, Brasil – 2019.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BMAL1 - *Brain and Muscle ARNT-like 1*

CLOCK - *Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*

CRY - *Cryptochrome Circadian Clock*

FT3 - triiodotironina livre

FT4 - tiroxina livre

HDL - lipoproteínas de alta densidade

IMC - índice de massa corporal

Insulina NPH - Neutral Protamine Hagedorn

IOM - *Institute of Medicine*

ISMP - *Institute for Safe Medication Practices*

LDL - lipoproteínas de baixa densidade

LILACS - Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde

mg - miligramas

MPP - Medicamentos Potencialmente Perigosos

NE - Nível de Evidência

PER - *Period*

pH - potencial Hidrogeniônico

PubMed - *U. S. National Library of Medicine*

OMS – Organização Mundial da Saúde

SciELO - *Scientific Electronic Library Online*

SNC - Sistema Nervoso Central

TSH - hormônio estimulante da tireoide

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE SÍMBOLOS

® - Marca registrada

< - menor que

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	19
3 MÉTODO	22
3.1 PRIMEIRA ETAPA: DEFINIÇÃO DAS MEDICAÇÕES A SEREM ESTUDADAS	22
3.2 SEGUNDA ETAPA: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA	23
3.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	26
4 RESULTADOS	27
4.1 MANUSCRITO 1: APLICAÇÃO DA CRONOFARMACOLOGIA NO APRAZAMENTO DE MEDICAÇÕES POTENCIALMENTE PERIGOSAS EM TERAPIA INTENSIVA: REVISÃO DE LITERATURA	27
4.2 MANUSCRITO 2: APLICAÇÃO DA CRONOFARMACOLOGIA NO APRAZAMENTO DE OMEPRAZOL E LEVOTIROXINA EM TERAPIA INTENSIVA: REVISÃO DE LITERATURA	44
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	57
REFERÊNCIAS	58

1 INTRODUÇÃO

O cuidado de enfermagem ao paciente crítico requer uma ampla articulação gerencial e assistencial devido ao seu estado geral e ao grande número de tecnologias dentro do setor, mas principalmente, requer que o enfermeiro exerça o raciocínio clínico de enfermagem. Portanto, compete a este profissional, buscar constante atualização e implementação contínua da prática baseada em evidências, a fim de garantir o cuidado seguro e de qualidade (LLAPA-RODRIGUEZ *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2018).

Neste contexto, destaca-se o conceito de segurança do paciente: estudos e práticas que visem a diminuição ou a eliminação de riscos relacionados a assistência à saúde que podem causar danos ao paciente. Com ações que podem ser a nível institucional, a fim de reduzir a um mínimo aceitável o risco de dano desnecessário associado ao cuidado em saúde. que em 2004 ganhou maior atenção da Organização Mundial da Saúde (OMS) quando esta lançou a Aliança Mundial para a Segurança do Paciente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; OPAS, 2019).

Esse termo ganhou notoriedade a partir da publicação do relatório chamado “*To Err is Human: Building a Safer Health System*” pelo *Institute of Medicine* (IOM) dos Estados Unidos em 2000, que revelou a necessidade de voltar a atenção dos profissionais da saúde ao assunto. Este relatório demonstrou o alto número de mortes de pacientes em hospitais relacionado a erros (eventos adversos) relacionados aos cuidados em saúde em situações clínicas cotidianas, como por exemplo, a administração de medicações. Sendo assim, hoje a evidência científica deve orientar a atuação dos profissionais a fim de evitar a ocorrência de eventos adversos na sua prática (KOHN *et al.*, 2000; LLAPA-RODRIGUEZ *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2018; WANDERLEI *et al.*, 2018).

Além disso, foi lançado em 2017, o Terceiro Desafio Global para a Segurança do Paciente que pretende reduzir em 50% os erros relacionados à medicação. Tal desafio inclui estratégias de ação e avaliação da assistência segura relacionado a medicamentos (OPAS, 2017).

Contudo, é importante que o enfermeiro compreenda o relevante papel da administração de medicamentos segura, uma vez que é esta ação que evita a ocorrência dos eventos adversos e suas consequências nesse momento da assistência. Para tanto, encontra-se na literatura os “9 certos” de conferência para administração de medicamentos, sendo eles: medicação certa, paciente certo, dose certa, via certa, horário certo, registro certo, ação certa, forma terapêutica certa e monitoramento certo. Além dessa estratégia, o enfermeiro possui

outra importante função no que diz respeito à administração de medicamentos, que é o aprazamento, momento em que após a elaboração da prescrição médica, o enfermeiro determina o horário que cada medicação será administrada. Este momento exige raciocínio clínico referente à terapia medicamentosa, farmacocinética e farmacodinâmica, interações medicamentosas e a condição do paciente (ELLIOT, LIU, 2010; LLAPA-RODRIGUEZ *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2013; WANDERLEI *et al.*, 2018).

Como responsabilidade do enfermeiro, o aprazamento de medicações deve ocorrer de maneira a respeitar os objetivos terapêuticos esperados pela medicação, bem como, evitar interações medicamentosas indesejadas e/ou a toxicidade causada pelas mesmas. Os critérios para aprazamento de medicação atualmente utilizados costumam ser orientados por uma rotina fixa da unidade, sem levar em consideração, muitas vezes, os aspectos específicos de cada medicação e de cada paciente, mas sim, as rotinas da farmácia hospitalar, dos médicos e da equipe de enfermagem (SILVA *et al.*, 2013).

Considerando os critérios para o aprazamento das medicações mencionados, sugere-se a implementação dos conceitos de cronobiologia e cronofarmacologia na prática de enfermagem. A aplicação de tais conceitos pode favorecer na instrumentalização deste profissional ao exercer o raciocínio clínico voltado para o paciente crítico e as medicações, em especial, no aprazamento de medicações, agregando novos conhecimentos voltados para conduta do tratamento medicamentoso e a segurança do paciente em Unidades de Terapia Intensiva (UTI).

A cronobiologia é uma área da ciência que estuda os ciclos biológicos relacionados com o tempo de uma rotação da Terra, ou seja, ciclos de 24 horas. Refere-se, pontualmente, ao ritmo circadiano, este, que tem por significado proveniente do latim: *circa diem* (cerca de um dia). Esses sistemas foram sendo geneticamente aperfeiçoados ao longo da evolução, para que o ser humano fosse capaz de utilizar todos os períodos do dia mesmo com variações de luminosidade e temperatura (BAILEY; SILVER, 2014; MCKENNA; REISS; MARTIN, 2017;).

Sabe-se que o ritmo circadiano é responsável pela manutenção da homeostase e relaciona-se com a temperatura corporal central, atividade cerebral, funções cardiovascular e respiratória, coagulação, imunidade e comportamento. Quando não respeitado, é responsável por doenças e as mais diversas disfunções (TAHARA; SHIBATA, 2014).

Os sistemas circadianos são regulados em todas as células. O que se sabe, a nível molecular, sobre os responsáveis pela manutenção deste ciclo, é que o Sistema Nervoso Central (SNC) recebe a informação da claridade ou escuridão através do trato retino-

hipotalâmico, que então distribui essa informação para as células periféricas. A associação da informação, ocorre por mecanismos de *feedback* positivo e negativo, sendo transcritos e traduzidos os genes, recentemente descobertos, responsáveis por esta coordenação: *Circadian Locomotor Output Cycles Kaput* (CLOCK) e *Brain and Muscle ARNT-like 1* (BMAL1), e ainda, pelas proteínas *Period* (PER) e *Cryptochrome Circadian Clock* (CRY). Desses, o gene CLOCK é o que mais apresenta evidência direta de relação com os ciclos num geral (DALLMANN; BROWN; GACHON, 2014; MCKENNA; REISS; MARTIN, 2017; SAINI; BROWN; DIBNER, 2015; TAHARA; SHIBATA, 2014).

Em suma, cronobiologia é a interpretação de fenômenos genéticos e fisiológicos relacionados a ciclos temporais que oferecem variações diárias. Um exemplo comum é o chamado cronotipo. Cada pessoa apresenta algumas preferências determinadas pelos genes já citados, sendo a preferência de algumas pessoas por realizar atividades durante o dia e dormir à noite, conhecidas como pessoas “matutinas”, “diurnas” ou “*early birds*” mas, em contra partida, há as que preferem realizar as atividades durante a noite e dormir durante o dia, conhecidas como “vespertinas”, “noturnas” ou ainda “*night owls*”. Cada cronotipo gera no indivíduo uma série de outras preferências, que regulam a secreção hormonal e o comportamento, entre outros sistemas (DALLMANN; BROWN; GACHON, 2014; MCKENNA; REISS; MARTIN, 2017; SAINI; BROWN; DIBNER, 2015; TAHARA; SHIBATA, 2014).

No contexto da cronobiologia, surge então uma subárea denominada cronofarmacologia, que por objetivo, relaciona os metabolismos – sujeitos à alterações conforme o ciclo de 24 horas – com a administração dos fármacos, aperfeiçoando os conceitos de farmacocinética e farmacodinâmica, mais especificadamente, tempo de ação terapêutica, tempo de biodisponibilidade e toxicidade. Além de determinar em que momento o sistema alvo vai obter melhor resposta terapêutica, auxiliando na escolha da dosagem, na escolha do horário de administração e do tempo de tratamento (PANDI-PERUMAL *et al.*, 2008; REINBERG, 1992; TAHARA; SHIBATA, 2014).

Uma aplicação geral destes conceitos, com ênfase em cronofarmacologia, pode ser visualizada no que diz respeito à função gástrica e intestinal. É sabido que o transporte e a difusão dos fármacos administrados por via oral é altamente dependente do potencial Hidrogeniônico (pH) gástrico, uma vez que é este meio que influencia a solubilização da droga, por conseguinte, é através da mobilidade intestinal que haverá a absorção do fármaco. Estudos evidenciam que a velocidade do esvaziamento gástrico é maior durante o dia, assim como, há maior fluxo sanguíneo para o trato gastrointestinal nesse período, concluindo-se,

portanto, que é durante o dia que ocorre um aumento da distribuição e difusão dos fármacos em geral (DALLMANN; BROWN; GACHON, 2014; HOOGERWERF *et al.*, 2010; KUMAR; WINGATE; RUCKEBUSCH, 1986; LEMMER; NOLD, 1991).

Diante do exposto, percebe-se que este conceito pode vir a direcionar a tomada de decisão do médico ao prescrever a medicação, mas, principalmente, do enfermeiro responsável pelo aprazamento de medicações, que deve estar atento ao objetivo terapêutico dos fármacos prescritos. O estudo da cronofarmacologia aplicada ao cuidado intensivo de enfermagem é uma importante contribuição para o exercício profissional, uma vez que visa melhorar a assistência de enfermagem ao paciente crítico, que muitas vezes utiliza de várias medicações. Contribui, principalmente, para se evitar toxicidade e otimizar os efeitos terapêuticos esperados das medicações, objetivando a melhora do quadro geral do paciente e a diminuição do seu tempo na UTI.

O interesse pela área surgiu após as atividades teórico-práticas no âmbito intrahospitalar, em específico, numa Unidade de Terapia Intensiva (UTI), quando a acadêmica teve a oportunidade de vivenciar cuidados a pacientes críticos e a atuação do profissional enfermeiro naquele local. Neste momento, a acadêmica deparou-se com uma rotina de aprazamento de medicações que se guiava pela rotina da unidade, alterando apenas, conforme algumas interações medicamentosas. Já o tema em específico, cronofarmacologia, foi oportunizado após a mesma ter tido contato com a divulgação científica acerca do assunto, por meio da mídia *podcast**, despertando-se para unir os assuntos e contribuir para o progresso científico da área.

A partir do contexto apresentado, elaborou-se para este estudo a seguinte **questão de pesquisa**: Quais são as evidências científicas sobre cronobiologia e cronofarmacologia que podem contribuir para a tomada de decisão do enfermeiro em relação ao aprazamento das medicações em Unidade de Terapia Intensiva (UTI)?

*conteúdo de mídia (áudio) transmitido via internet, mídia livre que permite a criação e divulgação de conteúdos sob demanda dos ouvintes.

1.1 OBJETIVO GERAL

Identificar as evidências científicas sobre cronobiologia e cronofarmacologia para subsidiar a tomada de decisão clínica do enfermeiro no aprazamento das medicações de pacientes internados em UTI.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A fim de elucidar de maneira mais fundamentada o assunto em estudo, optou-se por descrever um panorama científico a partir da revisão narrativa da literatura. Esse tipo de revisão é mais amplo e agrega variados tipos de estudo, não segue um padrão sistemático e nem estruturado, pretende a interpretação narrativa dos dados encontrados (SOUSA, *et al.*; 2018).

Para a revisão narrativa da literatura foram estabelecidos os seguintes enfoques de busca: 1) terapia medicamentosa em UTI e aprazamento de medicações pelo enfermeiro, 2) uso dos conceitos de cronobiologia em enfermagem, 3) Segurança do Paciente e 4) Aprazamento de medicações.

A escolha destes enfoques ocorreu de maneira a ser possível encontrar um olhar ampliado ao papel do enfermeiro relacionado à administração de medicamentos em UTI, grande foco do estudo em questão, além de conhecer como é aplicado o conceito de cronobiologia na área, assim como, de forma mais ampla, descrever os aspectos gerais sobre segurança do paciente e a função específica de aprazamento de medicações.

Conforme o primeiro enfoque temático, terapia medicamentosa em UTI e aprazamento de medicações pelo enfermeiro, ficou evidente que o paciente em cuidados intensivos usualmente utiliza de uma terapia poli medicamentosa, fator este, que tende a aumentar o risco para eventos adversos. Os problemas surgem desde a administração de doses erradas e no horário errado até problemas de incompatibilidades e reações de interação medicamentosa (LLAPA-RODRIGUEZ *et al*, 2017; MARILIO; SILVA; BUENO, 2016).

Alguns fatores potencializadores destes eventos já foram identificados, tais como: pouca atenção do profissional no momento do preparo das medicações; falta de comunicação e colaboração interprofissional; fracas interações das equipes de saúde com os pacientes; a carga mental dos enfermeiros e da equipe de enfermagem para gerenciar suas demandas; tempo das atividades da enfermagem como mudanças de turno e padrões de turnos das equipes durante o final de semana e, interrupções que ocorrem durante o preparo e manejo das medicações (CARAYON *et al*, 2017; IRAJPOUR *et al*, 2017; KEERS *et al*, 2015; LLAPA-RODRIGUEZ *et al*, 2017; KANE-GILL *et al*, 2017; XU *et al*, 2017).

No entanto, é possível gerenciar os fatores citados, criando-se barreiras para que, mesmo em situações extremas, o erro não aconteça nesse setor de tratamento intensivo. Tais barreiras foram identificadas na literatura, como: estratégias para evitar as interrupções durante o processo de preparo e administração das medicações; presença de um farmacêutico

na equipe multidisciplinar; criação de um modelo de supervisão clínica e implementação de modelos de registro digital, possibilitando assim, maior clareza quanto aos dados das prescrições médicas (CARAYON *et al*, 2017; ESFAHANI; VARZANEH; CHANGIZ, 2016; FLYNN *et al*, 2016; IRAJPOUR *et al*, 2017; KANE-GILL *et al*, 2017; LLAPA-RODRIGUEZ *et al*, 2017; MARILIO; SILVA; BUENO, 2016).

Outra temática importante deste estudo refere-se à prática baseada em evidências e a necessidade de, cada vez mais, implementar intervenções amplamente discutidas e cientificamente comprovadas à rotina da equipe de enfermagem como medida protetiva ao erro (ESFAHANI; VARZANEH; CHANGIZ, 2016; FLYNN *et al*, 2016; IRAJPOUR *et al*, 2017; KANE-GILL *et al*, 2017; KEERS *et al*, 2015; LLAPA-RODRIGUEZ *et al*, 2017; MARILIO; SILVA; BUENO, 2016).

O estudo realizado por Sari *et al* (2018) apontou o conhecimento enfraquecido dos enfermeiros no que diz respeito a administração de medicações via sonda naso/oro enteral. Outro estudo discutiu a prática da administração de medicamentos via cateter nervoso central, sendo avaliada como indesejada devido a fatores como a não higienização adequada das mãos e a não desinfecção dos materiais injetores e conectores (OLIVEIRA *et al*, 2018). Tais informações descritas em ambos os estudos revelam fragilidades que precisam ser avaliadas pela equipe de enfermagem e melhoradas a partir da promoção da educação continuada.

Diante das considerações e ciente da responsabilidade do enfermeiro e da equipe de enfermagem quanto à administração de medicamentos em uma Unidade de Terapia Intensiva, é importante o desenvolvimento de trabalhos científicos que promovam a prática segura são o alicerce destes profissionais em suas rotinas de trabalho.

Quanto ao segundo enfoque temático: uso dos conceitos de cronobiologia e enfermagem, todos os estudos encontrados relacionam-se com o domínio da cronobiologia sobre o ciclo de sono e vigília nos enfermeiros, principalmente os que trabalham no período noturno (MARTINO *et al*, 2009; SCOTT; ARSLANIAN-ENGOREN; ENGOREN, 2014; SOUZA *et al*, 2012; XAVIER; VAGHETTI, 2012).

Cronobiologia é uma área da ciência que busca compreender como a fisiologia humana responde as variações que ocorrem durante o ciclo de 24 horas diárias, ou seja, desde entender os momentos do dia em que ocorre a secreção de hormônios, movimentação dos órgãos, até maior absorção de determinadas substâncias (MCKENNA; REISS; MARTIN, 2017).

Nesse aspecto, o tema é abordado pela enfermagem de maneira exclusiva no que se refere aos padrões de sono e vigília, sem abranger a aplicabilidade de tal área.

Segurança do paciente foi o terceiro enfoque temático proposto, e em aspectos gerais, esse conceito está relacionado com a produção de conhecimento e a execução de práticas relacionados a evitar a ocorrência de danos ao paciente no processo de assistência a saúde. Ou seja, são maneiras institucionais ou não de garantir a redução da possibilidade da ocorrência de danos aos pacientes nas diversas esferas da saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; OPAS, 2019).

Algumas estratégias nacionais e internacionais que visam estabelecer protocolos, amparar os profissionais, preparar materiais e capacitá-los são: o Terceiro Desafio Mundial pela Segurança do Paciente, atividades no âmbito da segurança e o preparo e administração de medicamentos; o Programa Nacional de Segurança do Paciente, que garante fluxos e maneiras de se compreender o erro e a melhor forma de preveni-lo e remediá-lo (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2019; OPAS, 2017).

Quanto a tarefa específica denominada aprazamento de medicações é encontrado na literatura como a atividade que o enfermeiro exerce ao receber as prescrições médicas e então determinar por meio de horários quando tais medicações serão administradas ao paciente. Na maioria dos estudos encontrados atualmente, essa tarefa é descrita como privativa do enfermeiro e reflete na rotina da unidade, bem como, é parâmetro para análise de possíveis danos aos pacientes e demanda raciocínio clínico deste profissional (FRANCO et al., 2010; SILVA et al., 2013).

Por fim, fica claro nesta revisão narrativa da literatura, a relevância extrema de produzirem-se materiais sobre segurança do paciente, principalmente, no preparo e administração de medicamentos. Além disso, não foram encontradas na literatura científica, publicações relacionando a cronobiologia dos pacientes ou a cronofarmacologia, demonstrando assim, uma lacuna no conhecimento de enfermagem.

3 MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, o qual possibilita o agrupamento de forma ordenada metodologicamente estruturada de estudos sobre determinado tema, viabilizando o aprofundamento do conhecimento e uma análise crítica do cenário (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010). Para tanto, o estudo seguiu as etapas descritas a seguir.

3.1 PRIMEIRA ETAPA: DEFINIÇÃO DAS MEDICAÇÕES A SEREM ESTUDADAS

Para esta etapa, procurou-se o serviço de almoxarifado da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU UFSC) que forneceu uma lista das medicações dispensadas para o setor de 1º de janeiro de 2018 até 27 de setembro do mesmo ano. Com a listagem em mãos, elencaram-se critérios para selecionar as medicações, sendo eles: medicações com alta dispensação pelo serviço de farmácia, devido à alta frequência em que estas medicações são prescritas e logo, apazadas pelo enfermeiro; e Medicamentos Potencialmente Perigosos (MPP), que conforme o *Institute for Safe Medication Practices - ISMP* (2018) são aqueles que apresentam um risco significativo de causar sérios danos aos pacientes e, quando expostos aos erros, podem resultar em dano fatal.

Após uma reunião com um farmacêutico clínico, elencou-se os critérios de exclusão, observando o contexto da terapia intensiva. Foram excluídos medicamentos que a administração fosse via endovenosa por Bomba de Infusão Contínua (por exemplo: noradrenalina, midazolam, fentanil, dobutamina, etc.), uma vez que se torna inviável aplicar os conceitos da cronofarmacologia para medicamentos administrados nesta situação específica, assim como, medicamentos que, em terapia intensiva, tenham como objetivo terapêutico a permanência constante do fármaco em nível sérico como antibióticos, anti-hipertensivos e medicações vasoativas.

Portanto, a listagem fornecida pelo hospital continha um número total de 368 diferentes medicamentos, e após a realização de uma análise minuciosa e conforme os critérios destacados, foram selecionadas 04 (quatro) medicações para compor o estudo de revisão integrativa da literatura, conforme descrito no Quadro 1.

Quadro 1: Medicções selecionadas para compor o estudo conforme nome, principal função farmacológica, número de dispensações e classificação como Medicção Potencialmente Perigosa (MPP).

Medicção	Função Farmacológica	Número de dispensações	Medicção Potencialmente Perigosa
Heparina	Apresenta ação anticoagulante (ISMP, 2018).	3.541 vezes	96% de risco.
Insulina humana NPH e Regular	Medicção hipoglicemiante (ISMP, 2018).	69 vezes	98% de risco.
Omeprazol	Inibidor de bomba de prótons (JUNQUEIRA <i>et al</i> , 2011).	2.316 vezes	Não
Levotiroxina	Hormônio sintético análogo a tiroxina (T4) produzida pela glândula tireoide (ANVISA, 2015).	453 vezes	Não

Fonte: Balanço do serviço de almoxarifado da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina.

3.2 SEGUNDA ETAPA: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Nesse momento, ocorreu a Revisão Integrativa da Literatura por meio da busca individual de cada medicção nas bases de dados, identificando a associação com a cronofarmacologia. Para isso, definiu-se as bases de dados, sendo elas: *Web of Science*; PubMed (*US National Library of Medicine and National Institutes of Health*); SCOPUS; LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Embase.

Foram utilizadas as seguintes estratégias de busca combinadas com operadores *booleanos AND* e *OR* para cada medicção, conforme descrito no Quadro 2.

Quadro 2: Estratégias de busca utilizadas para a pesquisa nas bases de dados referentes às medicações. Florianópolis, SC, Brasil – 2019.

Medicação	Estratégias de busca utilizadas
Heparina	((Heparin) OR Heparin treatment) AND Chronobiology Phenomena / ((heparin) OR (heparin AND treatment) AND (circadian AND rhythm)) / TÓPICO: (heparin) AND TÓPICO: (Chronobiology) / TÓPICO: (heparin) AND TÓPICO: (Circadian rhythm) / (Heparin) AND TÓPICO: (Chronobiology Phenomena) OR TÓPICO: (Chronobiology Discipline) OR TÓPICO: (Circadian rhythm) / heparina [Palavras] and fenômenos Cronobiológicos [Descriptor de assunto] or ritmo circadiano [Descriptor de assunto] / heparin AND chronobiology AND ('circadian rhythm'/exp OR 'circadian rhythm').
Insulina	((insulin) AND chronobiology phenomena) AND chronobiology / (insulin) AND (chronobiology AND phenomena) / TÓPICO: (insulin) AND TÓPICO: (Chronobiology) / insulina [Palavras] and ritmo circadiano [Descriptor de assunto] / ('insulin'/exp OR insulin) AND chronobiology OR 'circadian rhythm'.
Omeprazol	(((omeprazole) OR omeprazole treatment) AND Chronobiology Phenomena) AND Circadian rhythm / ((omeprazole) AND (chronobiology AND phenomena) OR (circadian AND rhythm)) / TÓPICO: (omeprazole) AND TÓPICO: (Circadian rhythm) / omeprazol [Palavras] and ritmo circadiano [Palavras] or fenômenos cronobiológicos [Descriptor de assunto] / omeprazole AND 'circadian rhythm'.
Levotiroxina	(((Thyroxine) OR Thyroxine treatment) AND Chronobiology Phenomena) AND Circadian rhythm / ((thyroxine) AND (chronobiology AND phenomena) OR (circadian AND rhythm)) / TÓPICO: (Thyroxine) AND TÓPICO: (Circadian rhythm) / ritmo circadiano [Descriptor de assunto] / thyroxine AND chronobiology AND 'circadian rhythm'.

Os critérios de inclusão dos estudos encontrados foram: estudos com seres humanos, publicados nos últimos cinco anos, nos idiomas português, inglês e espanhol, que abordassem a relação entre a medicação estudada e os conceitos de cronobiologia e/ou cronofarmacologia. Vale destacar que, após a primeira busca utilizando o filtro “últimos cinco anos” e a identificação de escassez de estudos neste período, optou-se por não limitar um recorte temporal, ou seja, foram considerados todos os estudos acerca da temática, independente do ano de publicação.

Os critérios de exclusão dos estudos foram: artigos de revisão, editoriais, cartas e resumos em anais de eventos, estudos na área pediátrica, estudos *in vitro* e estudos indisponíveis na íntegra mesmo após contato com o pesquisador responsável e/ou ainda, estudos em idioma diferente dos estabelecidos.

A fim de organizar a seleção dos trabalhos encontrados, utilizou-se do *software* gerenciador de referências Mendeley®.

A seleção e análise dos trabalhos seguiu individualmente o seguinte método: 1) busca dos estudos nas bases de dados com as estratégias supracitadas; 2) coleta dos dados dos estudos, considerando as características comuns e necessárias com base na leitura de título e resumo; 3) análise criteriosa dos estudos incluídos por meio da leitura na íntegra, considerando os aspectos relativos à medicação e à cronofarmacologia, assim como classificação de acordo com o nível de evidência; 4) interpretação e discussão dos resultados; 5) apresentação da revisão integrativa de forma a construir o conhecimento e contribuir para o cenário científico (GANONG, 1987; MOHER *et al*, 2010; SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010; JOANA BRIGGS INSTITUTE, 2014).

Para a seleção dos artigos, uma tabela em Excel® foi desenvolvida, a fim de extrair os dados relevantes para a análise desta revisão. Os dados foram: título do artigo, ano e país de publicação, tipo de estudo, método, nível de evidência, objetivo e principais resultados.

Os níveis de evidência foram classificados de acordo com os especificados pelo *Joana Briggs Institute*, conforme apresentado no Quadro 3.

Quadro 3: Classificação dos níveis de evidência.

Nível de Evidência	Tipos dos Estudos
Nível 1	Estudos experimentais – revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados.
Nível 2	Estudos quase-experimentais.
Nível 3	Estudos observacionais analíticos – estudo de coorte e caso controle.
Nível 4	Estudos observacionais descritivos – estudos seccionais, séries de casos e estudo de caso.
Nível 5	Opiniões de especialistas e bancos de investigações.

Fonte: JOANA BRIGGS INSTITUTE, 2014

A fim de sistematizar ainda mais os resultados, um fluxograma PRISMA foi apresentado. Tal modelo permite visualizar os estudos identificados em cada base de dados,

assim como, os estudos excluídos, visualizando-se o total de artigos estudados que embasaram o atual estudo (GANONG, 1987; MOHER *et al*, 2010).

3.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo em questão não envolveu pesquisa com seres humanos, no entanto, os direitos autorais dos autores e revistas científicas foram respeitados por meio do referenciamento adequado seguindo o padrão normativo da Associação Brasileira de Normas Técnicas em vigência no ano de 2019.

4 RESULTADOS

Conforme a normativa para apresentação de Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Santa Catarina, as sessões de resultados e discussão foram elaboradas na forma de dois manuscritos, como forma de incentivo à publicação e a divulgação científica do trabalho.

O manuscrito 1 aborda a revisão de literatura sobre a cronofarmacologia e o aprazamento de Medicamentos Potencialmente Perigosos (MPP) pelo enfermeiro. O manuscrito dois, apresenta as evidências científicas da cronofarmacologia que podem ser aplicadas às medicações mais dispensadas para a UTI no período analisado.

4.1 MANUSCRITO 1: APLICAÇÃO DA CRONOFARMACOLOGIA NO APRAZAMENTO DE MEDICAÇÕES POTENCIALMENTE PERIGOSAS EM TERAPIA INTENSIVA: REVISÃO DE LITERATURA

Sibele Maria Schuantes Paim

Daniela Couto Carvalho Barra

RESUMO

Objetivo: Identificar as evidências científicas sobre cronobiologia e cronofarmacologia para subsidiar a tomada de decisão clínica do enfermeiro no aprazamento das medicações potencialmente perigosas de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva. **Método:** Revisão integrativa da literatura a partir de dois Medicamentos Potencialmente Perigosos mais utilizados em uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital escola – heparina e insulina. Realizou-se a busca nas seguintes bases de dados *Web of Science*; PubMed (*US National Library of Medicine and National Institutes of Health*); SCOPUS; LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Embase para cada medicação no período de janeiro a maio de 2019. Foram selecionados para análise nove artigos. **Resultados:** A heparina atinge o maior potencial terapêutico no período noturno. Em relação à insulina não foram identificados estudos sobre sua administração exógena, e outros achados científicos demonstraram desacordo quanto ao ritmo circadiano da concentração plasmática da insulina e a responsividade das células B pancreáticas. Porém, a sensibilidade à insulina é menor durante a noite. Evidenciou-se que o desalinhamento circadiano está relacionado com menor sensibilidade à insulina e menor tolerância a glicose. **Conclusão:** Os estudos analisados fornecem subsídios que podem promover a discussão entre pares e o raciocínio clínico do enfermeiro subsidiando-o para uma tomada de decisão clínica segura quanto à aplicação dos conceitos de cronobiologia e cronofarmacologia associados ao aprazamento de heparina e insulina na unidade de terapia intensiva.

Descritores: Fenômenos Cronobiológicos; Disciplina de Cronobiologia; Esquema de medicação; Heparina; Insulina; Unidades de Terapia Intensiva; Segurança do Paciente; Enfermagem.

INTRODUÇÃO

A cronobiologia é uma área da ciência que busca compreender como a fisiologia humana responde as variações que ocorrem durante o ciclo de 24 horas diárias. Esta área ganhou maior destaque em 2017, ano em que os pesquisadores Michael Warren Young, Michael Rosbash e Jeffrey C. Hall receberam o prêmio Nobel de fisiologia pela descoberta dos mecanismos moleculares que controlam o ritmo circadiano (MCKENNA; REISS; MARTIN, 2017; NOBEL, 2017).

A cronofarmacologia é uma área específica da cronobiologia, que procura associar os conceitos fisiológicos básicos dos ritmos circadianos com os fármacos, visando encontrar o momento do dia em que cada medicação atinge a sua melhor ação terapêutica (PANDI-PERUMAL *et al.*, 2008; TAHARA; SHIBATA, 2014).

Entende-se que a aplicabilidade desses conceitos pode corroborar com a segurança do paciente, uma vez que a administração de medicamentos é um desafio constante nessa esfera. Desde que o relatório “*To err is human*” abordou a quantidade de erros (eventos adversos) que ocorrem dentro dos hospitais, existe um esforço dos profissionais em evitar a ocorrência destes. Tais esforços e estratégias já foram amplamente documentados e difundidos, tais como: conferência de medicações, paciente, dose, via e horário (ELLIOT; LIU, 2010; KOHN *et al.*, 2000; OLIVEIRA *et al.*, 2018).

Quando se trata de pacientes críticos em um cenário poli medicamentoso como no caso das Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), eventos adversos com medicações podem ocorrer com maior frequência devido ao número de medicações administradas e resultar em danos ainda maiores aos pacientes. Nesse momento, subsídios que amparam os profissionais destas áreas para discussões clínicas podem ser importantes para evitar a ocorrência dos eventos adversos e garantir a qualidade da assistência (LLAPA-RODRIGUEZ *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2018).

Dentro das equipes de saúde das UTIs, o enfermeiro exerce um papel importante e intrinsecamente relacionado com as medicações, nomeadamente preparo, administração, aprazamento e checagem. É o enfermeiro que, após a prescrição médica, determina o horário que cada medicação será administrada aos pacientes, ou seja, que apraza as medicações. Vê-se nessa prática uma oportunidade de aproximar o enfermeiro dos conceitos científicos atuais de cronofarmacologia, considerando que o aprazamento realizado por este profissional se baseia nas rotinas hospitalares e/ou com foco específico apenas em interações medicamentosas (LLAPA-RODRIGUEZ *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2013).

Vale ressaltar ainda que no cenário poli medicamentoso de uma UTI, destaca-se também os fármacos classificados como Medicamentos Potencialmente Perigosos (MPP). Conforme o *Institute for Safe Medication Practices - ISMP* (2018), os MPP são aqueles que apresentam um risco significativo de causar sérios danos aos pacientes e, quando expostos aos erros, podem resultar em dano fatal. Estas medicações são consideradas de alta vigilância e estratégias para evitar-se a ocorrência de eventos adversos são preconizadas pelo alto risco em que os pacientes estão expostos. São exemplos destas medicações: quimioterápicos, insulina, bloqueadores neuromusculares, anticoagulantes, etc. (ISMP, 2018).

Diante do cenário exposto, este estudo visa responder a seguinte questão de pesquisa: “Quais são as evidências científicas sobre cronobiologia e cronofarmacologia que podem subsidiar a tomada de decisão do enfermeiro em relação ao aprazamento de Medicamentos Potencialmente Perigosos, nomeadamente insulina e heparina, em Unidades de Terapia Intensiva?”.

O objetivo da pesquisa é identificar as evidências científicas sobre cronobiologia e cronofarmacologia para subsidiar a tomada de decisão clínica do enfermeiro no aprazamento de Medicamentos Potencialmente Perigosos, nomeadamente insulina e heparina, em Unidades de Terapia Intensiva.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo realizado a partir de 2 etapas.

A primeira etapa consistiu na identificação e seleção das medicações a serem pesquisadas. Nesta etapa buscou-se o serviço de almoxarifado de um hospital escola do Sul do Brasil e solicitou-se a listagem das medicações dispensadas para a UTI no decorrer do ano de 2018 até a data da solicitação, totalizando nove meses. Procedeu-se com uma leitura criteriosa do material e elencaram-se os seguintes critérios de inclusão: Medicamentos Potencialmente Perigosos (MPP) com o maior número de dispensações para o setor. Destaca-se que, como o estudo buscou identificar as evidências científicas sobre a cronobiologia e a cronofarmacologia aplicadas aos MPP, considerou-se que os MPP administrados por via endovenosa por bomba de infusão contínua foram excluídos desta pesquisa. Assim, foram selecionados para análise os MPP heparina e insulina.

A segunda etapa do estudo seguiu as etapas metodológicas para a realização de uma revisão integrativa da literatura, propostas por Mendes, Silveira e Galvão (2008), assim

especificadas: apresentação da questão de pesquisa e objetivo da pesquisa, busca da literatura, avaliação dos dados, análise dos dados e apresentação dos resultados.

Para a busca das evidências científicas foram selecionadas as bases de dados, bem como, construídas as estratégias de busca para cada medicação, critérios de inclusão e exclusão dos estudos. Para cada uma das medicações selecionadas foi realizado um processo individual de revisão. As bases de dados pesquisadas foram: *Web of Science*; PubMed (*US National Library of Medicine and National Institutes of Health*); SCOPUS; LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Embase. Ressalta-se que busca realizada nas diversas bases visou a ampliar as possibilidades de se acessar estudos que contemplassem o escopo da pesquisa.

A pesquisa nas bases de dados foi realizada no período de janeiro a maio de 2019.

As medicações selecionadas para o estudo foram: 1) **heparina**: apresenta ação anticoagulante, sendo considerada MPP em 96% de risco (ISMP, 2018; JUNQUEIRA *et al*, 2011); foi dispensada 3.541 vezes pelo almoxarifado hospitalar e; 2) **insulina humana NPH e Regular**: apresenta ação hipoglicemiante e é considerada MPP em 98% de risco (ISMP, 2018); foi dispensada 69 vezes no período de nove meses listados.

As estratégias de busca combinadas com operadores *booleanos* para a revisão em cada base de dados sobre heparina foram as seguintes: ((Heparin) OR Heparin treatment) AND Chronobiology Phenomena / ((heparin) OR (heparin AND treatment) AND (circadian AND rhythm)) / TÓPICO: (heparin) AND TÓPICO: (Chronobiology) / TÓPICO: (heparin) AND TÓPICO: (Circadian rhythm) / (Heparin) AND TÓPICO: (Chronobiology Phenomena) OR TÓPICO: (Chronobiology Discipline) OR TÓPICO: (Circadian rhythm) / heparina [Palavras] and fenômenos Cronobiológicos [Descritor de assunto] or ritmo circadiano [Descritor de assunto] / heparin AND chronobiology AND ('circadian rhythm'/exp OR 'circadian rhythm').

As estratégias de buscas para insulina foram: ((insulin) AND chronobiology phenomena) AND chronobiology /(insulin) AND (chronobiology AND phenomena)) / TÓPICO: (insulin) AND TÓPICO: (Chronobiology) / insulina [Palavras] and ritmo circadiano [Descritor de assunto] / ('insulin'/exp OR insulin) AND chronobiology OR 'circadian rhythm').

Os critérios de inclusão para seleção dos artigos foram: estudos com seres humanos, publicados nos últimos cinco anos, nos idiomas português, inglês e espanhol, que compreendessem a relação entre a medicação estudada e os conceitos de cronobiologia e/ou cronofarmacologia. Vale ressaltar que na primeira busca, ao incluir o filtro “últimos cinco

anos”, houve escassez de estudos publicados. Assim, optou-se por reiniciar a busca e não incluir o limite temporal para esta pesquisa.

Os critérios de exclusão dos estudos foram: artigos de revisão, editoriais, cartas e resumos em anais de eventos, estudos na área pediátrica, estudos *in vitro* e estudos indisponíveis na íntegra mesmo após contato com o pesquisador responsável ou ainda, estudos em idioma diferente dos estabelecidos.

A fim de organizar a seleção dos trabalhos encontrados, utilizou-se do *software* gerenciador de referências Mendeley®.

A seleção e análise dos trabalhos seguiu individualmente o seguinte método: 1) busca dos estudos nas bases de dados com as estratégias de busca; 2) coleta dos dados dos estudos, considerando as características comuns e necessárias com base na leitura de título e resumo; 3) análise criteriosa dos estudos incluídos por meio da leitura na íntegra, considerando os aspectos relativos à medicação e a cronofarmacologia, assim como classificação de acordo com o nível de evidência; 4) interpretação e discussão dos resultados; 5) apresentação da revisão integrativa de forma a construir o conhecimento e contribuir para o cenário científico (GANONG, 1987; JOANA BRIGGS INSTITUTE, 2014; MOHER *et al*, 2010; SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Para a classificação dos níveis de evidência dos estudos selecionados para análise utilizou-se a proposição do *Joana Briggs Institute*, conforme especificado na Figura 1.

Figura 1: Classificação dos níveis de evidência segundo o *Joanna Briggs Institute*, 2013.

Nível de Evidência	Tipos de Estudos
Nível 1	Estudos experimentais - revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados.
Nível 2	Estudos quase experimentais.
Nível 3	Estudos observacionais analíticos - estudos de coorte e caso-controle.
Nível 4	Estudos observacionais descritivos - estudos seccionais, séries de casos e estudo de caso.
Nível 5	Opiniões de especialistas e bancos de investigações

Fonte: Joana Briggs Institute, 2014.

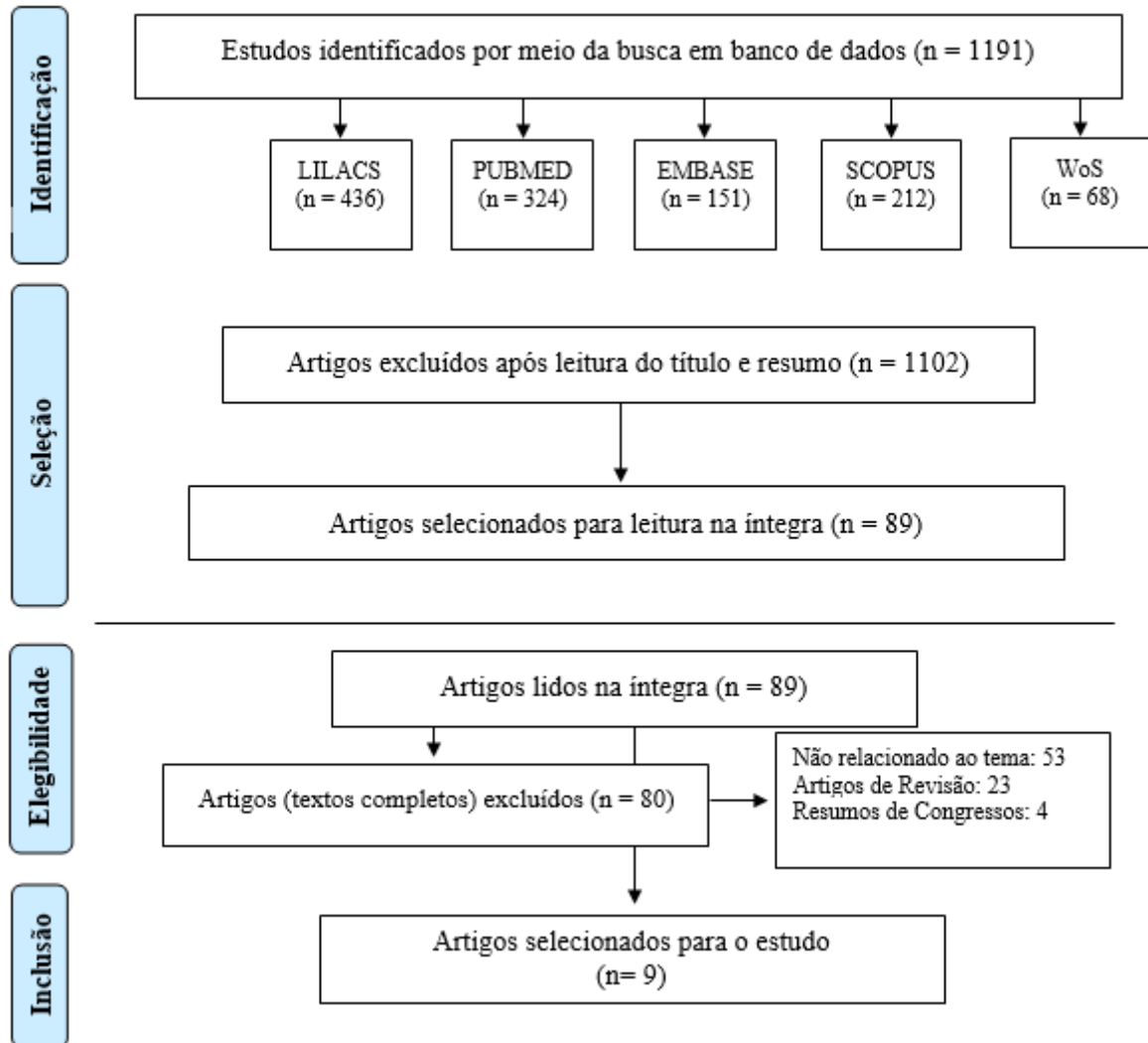
A fim de sistematizar ainda mais os resultados, um fluxograma PRISMA foi apresentado. Tal modelo permite visualizar os estudos identificados em cada base de dados, assim como, os estudos excluídos, visualizando-se o total de artigos estudados que embasaram o atual estudo (GANONG, 1987; MOHER *et al*, 2010).

O estudo em questão não envolveu pesquisa com seres humanos, entretanto destaca-se que as questões éticas foram respeitadas, considerando que os direitos autorais dos autores e revistas foram citados e referenciados.

RESULTADOS

Os estudos identificados e selecionados para a revisão serão demonstrados conforme o modelo PRISMA na figura 2.

Figura 2: Estudos selecionados para revisão de literatura.



Fonte: Diagrama Prisma.

Quanto ao medicamento heparina, foram encontrados 784 estudos utilizando as estratégias de busca nas bases de dados, destes, 34 foram selecionados após a leitura de título e resumo. Em seguida, prosseguiu-se com a leitura na íntegra dos artigos em que apenas quatro cumpriram os critérios de inclusão.

Os quatro artigos selecionados são de países diferentes: Países Baixos, França, Estados Unidos e Suécia; e foram publicados nos anos de 1985, 1989, 1994 e 2001.

Quanto ao medicamento potencialmente perigoso insulina, após a busca nas bases de dados, foram identificados 411 artigos, destes 55 foram selecionados após a leitura de títulos e

resumos. Após a leitura na íntegra, foram selecionados cinco estudos para análise das evidências científicas.

Dois dos estudos selecionados foram publicados em 2016, e os demais foram em 2012, 2013 e 2018. Os países de origem das pesquisas foram Estados Unidos (01), Itália (02), Singapura (1) e Espanha (01).

A relação de título, autoria tipo de estudo, nível de evidência e objetivo do estudo das medicações mencionadas, estão demonstrados no Quadro 4.

Quadro 4: Artigos selecionados para revisão – Heparina e Insulina: título do artigo, autoria, tipo de estudo, nível de evidência (NE) e objetivo do estudo. Florianópolis, SC, Brasil – 2019.

Título do Artigo e Autoria	Tipo do Estudo e Nível de Evidência (NE)	Objetivo do Estudo
Circadian changes in anticoagulant effect of heparin infused at a constant rate. (DECOUSUS <i>et al.</i> , 1985)	Estudo clínico NE: 4	Identificar a variação circadiana da ação anticoagulante da heparina infundida durante 48 horas em pacientes com tromboembolismo venoso.
Changes of activated partial thromboplastin time during constant intravenous and fixed intermittent subcutaneous administration of heparin. (FAGRELL <i>et al.</i> , 1989)	Estudo clínico NE: 4	Testar as variações circadianas já apresentadas por um estudo Francês numa amostra da população da Suécia.
Dirunal changes in heparin effect during continuous constant-rate infusion. A study in nine patients with venous thromboembolism. (KRULDER <i>et al.</i> , 1994)	Acompanhamento de 24 horas NE: 4	Avaliar a importância das variações diurnas no efeito de infusão contínua e não fracionada de heparina em pacientes com tromboembolismo venoso.
Seasonal variation in the effect of a fixed dose of heparin on activated clotting time in patients prepared for open-heart surgery. (HODOGLUGIL <i>et al.</i> , 2001)	Estudo clínico NE: 4	Aprender se há variações circanuais referente ao uso de heparina na homeostasia sanguínea para cirurgia cardíaca.
Differential effects of the circadian system and circadian misalignment on insulin sensitivity and insulin secretion in humans. (QIAN <i>et al.</i> , 2018)	Design cruzado, randomizado, com dois protocolos de laboratório de 8 dias NE: 3	Compreender os efeitos do sistema circadiano e do desalinhamento circadiano em relação a sensibilidade a insulina e a secreção de insulina em humanos.
Extensive diversity in circadian regulation of	Design cruzado, randomizado, com	Identificar a variação circadiana de lipídeos no plasma sanguíneo.

plasma lipids and evidence for different circadian metabolic phenotypes in humans. (CHUA <i>et al.</i> , 2013)	protocolo de laboratório de 4 dias NE: 3	
Diurnal Pattern to Insulin Secretion and Insulin Action in Healthy Individuals. (SAAD <i>et al.</i> , 2012)	Estudo cruzado de três tratamentos (refeições) em três períodos (dias de estudo) NE: 3	Determinar se existem alterações diurnas em relação a tolerância a glicose pós-prandial, ação da insulina, secreção da insulina e apresentação da glicose nas refeições em indivíduos não diabéticos usando a técnica do triplo-marcador.
Human adipose tissue expresses intrinsic circadian rhythm in insulin sensitivity. (CARRASCO-BENSO <i>et al.</i> , 2016)	Estudo clínico NE: 4	Investigar se o tecido adiposo humano expressa ritmos circadianos intrínsecos a sensibilidade a insulina que poderiam contribuir para este fenômeno.
Effects of the Internal Circadian System and Circadian Misalignment on Glucose Tolerance in Chronic Shift Workers. (MORRIS <i>et al.</i> , 2016)	Estudo randomizado, cruzado, com duas visitas laboratoriais de 3 dias NE: 3	Testar a hipótese de que o sistema circadiano endógeno e o desalinhamento circadiano afetam separadamente a tolerância à glicose em trabalhadores por turnos, ambos independentemente dos efeitos do ciclo comportamental.

Fonte: Busca realizada pela autora em bases de dados. Florianópolis, 2019.

DISCUSSÃO

Quando à heparina, em dois artigos foram estudadas amostras pequenas, nove e seis pacientes, respectivamente, com o diagnóstico de tromboembolismo venoso, acompanhados durante 24 e 48 horas, em infusão endovenosa contínua de heparina e sem diagnóstico de embolia pulmonar. Nesses casos, foram utilizados testes de coagulação a cada 4 horas para a obtenção dos seguintes resultados: tempo de tromboplastina parcial ativada, tempo de trombina, atividade anti-Xa e antitrombina III (DECOUSUS *et al.*, 1985; KRULDER *et al.*, 1994).

Outro artigo que também tratou sobre o aspecto cronofarmacológico em que heparina atinge o melhor potencial terapêutico apresentou percurso metodológico diferente do estudo publicado por Decousus *et al.* (1985). O objetivo foi reproduzir o estudo conduzido por Decousus *et al.* (1985), entretanto, os pesquisadores modificaram a amostra, utilizando-se de sete pacientes com o diagnóstico de embolia pulmonar em uso de heparina endovenosa

intermitente e seis pacientes com o diagnóstico de tromboembolismo venoso com a utilização de heparina subcutânea duas vezes ao dia. O acompanhamento para a obtenção das amostras sanguíneas ocorreu em 48 horas de tratamento e nessas, todos os pacientes receberam infusão contínua de heparina endovenosa. No entanto, o único teste de coagulação realizado a cada quatro horas foi o tempo de tromboplastina parcial ativada (FAGRELL *et al.*, 1989).

O quarto estudo selecionado, relaciona-se com o maior potencial terapêutico da heparina num âmbito circanual, ou seja, as variações estudadas foram as estações do ano em uma população específica de pacientes submetidos a cirurgias cardíacas. Para tanto, 1.083 pacientes em cirurgia cardíaca eletiva receberam um bolus endovenoso de heparina e tiveram a manutenção da dosagem durante o procedimento. Foi avaliado o tempo de coagulação ativado 5 minutos antes do bolus e 5 minutos depois do bolus, realizando a seguir análise estatística para investigar a variação anual (HODOGLUGIL *et al.*, 2001).

Dois estudos detectaram que o pico da ação anticoagulante da heparina ocorre no período noturno/madrugada, entre as 4 horas e as 6 horas e a menor ação terapêutica ocorre no período da manhã, com pico às 12 horas (DECOUSUS *et al.*, 1985; KRULDER *et al.*, 1994). No entanto, os pesquisadores não indicam mudanças na prática clínica imediata, mas relatam que os resultados permitem que a administração da heparina seja ajustada nos horários de melhor ação terapêutica. Os dados revelaram que a perfusão contínua da medicação não significa a manutenção da ação terapêutica da mesma porque pode haver hiperdosagem a noite e subdosagem durante a manhã. (DECOUSUS *et al.*, 1985).

O estudo que abordou o ritmo circanual da ação terapêutica desta medicação detectou que a ação anticoagulante da heparina é maior durante o inverno e menor no verão em pacientes com doença cardíaca coronária que foram submetidos à cirurgia cardíaca. No entanto, não apresentou estratégia clínica significativa (HODOGLUGIL *et al.*, 2001).

Vale ressaltar que os estudos foram desenvolvidos em amostras específicas de pacientes com diagnóstico de tromboembolismo venoso, embolia pulmonar e cirurgia cardíaca e, portanto, aplicam-se a este tipo de população. Faz-se necessário a realização de novos estudos para a confirmação destes dados, porém, as evidências científicas obtidas subsidiam discussões clínicas para a tomada de decisão do enfermeiro no cenário clínico e no aprazamento dos MPP específicos.

É importante destacar que a falta de estudos mais recentes nesta área, principalmente relacionados à cronofarmacologia em relação a administração de heparina e outras vias de administração dessa medicação, é uma limitação importante do estudo, fazendo-se necessárias maiores evidências para a incorporação à prática clínica. Destaca-se também que todos os

estudos selecionados para a análise apresentaram nível de evidência 4, ou seja, não são evidências fortes. Todavia, o material aqui exposto permite ao enfermeiro promover uma discussão clínica em relação ao aprazamento desta medicação como forma de evitar a ocorrência de eventos adversos, uma vez que esta representa um potencial risco ao paciente que a utiliza.

A maior complicação relacionada ao uso de heparina é o sangramento por se tratar de uma medicação com função anticoagulante, portanto, aspectos como manutenção da dosagem, observação crítica dos exames de coagulação e exame físico do paciente, torna-se fundamental para evitar um desfecho crítico para o paciente (MULLOY *et al.*, 2015; ODUAH; LINHARDT; SHARFSTEIN, 2016).

Esses fatores colocam esta medicação na lista dos Medicamentos Potencialmente Perigosos com 96% de risco e estratégias de promover a acurácia na forma de administração tornam-se extremamente importantes no que diz respeito à segurança do paciente (ISMP, 2018).

Quanto à insulina, os estudos selecionados não trataram especificadamente da administração exógena da insulina, não sendo possível identificar nenhum estudo abordando este aspecto específico em relação à cronofarmacologia. No entanto, todos abordam os mecanismos biológicos de secreção de insulina, responsividade das células beta-pancreáticas, assim como, tolerância à glicose e sensibilidade a insulina no cenário circadiano e no desalinhamento circadiano. Tais estudos podem contribuir de maneira significativa para às discussões clínicas e a tomada de decisão do enfermeiro referente ao melhor momento para a administração da insulina, assim como, subsidiar estudos futuros sobre cronofarmacologia aplicada à administração desse medicamento.

Apesar das pesquisas selecionadas para análise serem publicações mais recentes, ainda é possível encontrar achados contraditórios em cada estudo. No que diz respeito ao pico de concentração plasmático de insulina, Chua *et al.* (2013), em um estudo realizado com 20 participantes homens saudáveis sob condições controladas em um laboratório e com exames de sangue sendo coletados a cada quatro horas, evidenciou que a maior concentração ocorre entre o momento de acordar e o horário do almoço. Por outro lado, Saad *et al.* (2012), com 20 participantes homens e mulheres saudáveis em condições controladas, detectou o maior pico no horário do jantar.

A maior diferença dos estudos pode ter explicação na escolha dos métodos adotados pelos pesquisadores. Chua *et al.* (2013), analisou as concentrações sanguíneas dos participantes seguindo o protocolo de uma noite de sono com duração de oito horas e em

seguida, 40 horas de vigília com lanches a cada hora. Já Saad *et al* (2012), fez suas análises com os participantes ingerindo três refeições controladas em horários restritos, café da manhã (7 horas), almoço (13 horas) e jantar (19 horas), incluindo também atividade física. Destaca-se que em ambas as pesquisas, os autores referem como prioridade a necessidade da realização de outros estudos com um número maior de participantes, definindo o método e diversificando o estado de saúde (CHUA *et al.*, 2013; SAAD *et al.*, 2012).

Outro aspecto identificado nos estudos foi quanto a sensibilidade à insulina, ou seja, a capacidade da insulina em interferir no nível sérico da glicose (BRUNNER; SUDDARTH, 2014). Para este dado, Qian *et al.* (2018) identificou em seu estudo que o momento em que há menor sensibilidade à insulina é no período do jantar. Para isso os participantes do estudo realizaram um protocolo de laboratório de oito dias. Eles foram divididos em dois grupos, um com ciclos de sono – vigília constantes e outro com a interrupção deste, invertendo no quarto dia, 12 horas dos horários dos participantes. A dieta disponível era isocalórica e correspondia a café da manhã, almoço e jantar.

Carrasco-Benso *et al.* (2016) corroborou com o estudo de Qian *et al.* (2018), evidenciando que a meia noite é o horário em que há menor sensibilidade à insulina e ao meio dia é o pico de sensibilidade. No entanto, os resultados do estudo foram obtidos através de biópsias de tecido adiposo subcutâneo e visceral de 18 indivíduos que estavam prestes a fazer cirurgia gástrica. A amostra dos participantes era composta por diabéticos (nove) e não diabéticos (nove), e no dia anterior a cirurgia, todos fizeram as mesmas refeições nos mesmos horários. Ou seja, os autores identificaram o padrão de menor sensibilidade a noite, neste horário é quando os níveis de glicose serão mais dificilmente normalizados.

Associado ao pico de insulina plasmático e a sensibilidade à insulina, outro fator que foi apresentado pelos estudos foi a responsividade das células beta-pancreáticas, as células responsáveis pela produção e liberação de insulina (BRUNNER; SUDDARTH, 2014). Neste aspecto houve também discordâncias entre os estudos encontrados. Qian *et al.* (2018) e Morris *et al.* (2016) evidenciaram a melhor responsividade dessas células no período noturno. Enquanto Saad *et al.* (2012) apontou no período da manhã. Morris *et al.*, (2016) realizou seu estudo com nove participantes, todos trabalhadores em turnos. Realizou um protocolo de três dias em laboratório, em que dividiu os participantes e forneceu dieta da mesma forma já descrita por Qian *et al.*, (2018).

Com os dados apresentados não é possível estabelecer um padrão circadiano que influencie a mudança clínica imediata do enfermeiro quanto ao aprazamento da insulina exógena, visto que os estudos ainda apresentam importantes contradições e métodos não

comparáveis. No entanto, a presença da influência dos ritmos circadianos é perceptível, principalmente no que diz respeito às alterações que ocorrem diante do desalinhamento circadiano e devem seguir como base para discussões clínicas e desenvolvimento de estudos futuros.

O desalinhamento circadiano refere-se ao rompimento do ritmo endógeno do indivíduo por fatores externos como trabalho e também por fatores internos como distúrbios circadianos (BARON; REID, 2014). Dois estudos apresentaram evidências quanto aos efeitos relacionados ao desalinhamento circadiano. Qian *et al.* (2018) e Morris *et al.* (2016) identificaram menor sensibilidade a insulina e menor tolerância a glicose quando analisado trabalhadores em turnos, incluindo o maior risco desses trabalhadores em desenvolver síndromes metabólicas.

Em todos os estudos analisados, os autores relataram a necessidade de mais estudos para a definição dos padrões circadianos da insulina a fim de melhor combinar estratégias de cuidado a saúde às pessoas com síndromes metabólicas e também como forma de garantir melhor associação terapêutica exógena, combinando melhores dosagens em horários em que a insulina está em menor concentração no plasma sanguíneo e evitando superdosagens em horários de maior sensibilidade à insulina (CHUA *et al.*, 2013; QIAN *et al.*, 2018; MORRIS *et al.*, 2016).

Vale, ainda, pontuar que a insulina é amplamente utilizada em UTIs visto que é uma estratégia para a estabilização do paciente crítico e, é um Medicamento Potencialmente Perigoso com taxa de risco de 98%. Os riscos associados à superdosagem deste medicamento podem gerar hipoglicemia, encefalopatia irreversível, edema pulmonar, danos hepáticos, coma hipoglicêmico e morte; já sua subdosagem pode causar hiperglicemia e cetoacidose (ISMP, 2012; RUSSELL; STEVENS; STERN, 2009).

CONCLUSÃO

Identificou-se, que o horário em que a heparina atinge o maior potencial terapêutico é no período noturno. Não foi possível encontrar estudos referentes ao uso de insulina exógena relacionado à cronofarmacologia, no entanto, a revisão demonstrou que não há concordância quanto ao ritmo circadiano da concentração plasmática da insulina, nem quanto a responsividade das células beta-pancreáticas. Porém, foi evidenciado que a sensibilidade à insulina é menor durante a noite.

Este estudo traz um panorama geral sobre o uso dos conceitos de cronobiologia e cronofarmacologia no âmbito de dois Medicamentos Potencialmente Perigosos, a heparina e a insulina, todavia, não são suficientes para mudanças imediatas na prática clínica do enfermeiro quanto ao aprazamento dessas medicações. Faz-se necessária a realização de mais estudos com maior nível de evidência para comprovar, com assertividade, as alterações circadianas de cada um deles.

Fica evidente, no entanto, que estes conceitos estão presentes e já foram divulgados, e devem ser levados em consideração nas discussões clínicas, uma vez que tratam de medicações em que a vigilância precisa ser mais precisa. Ou seja, os resultados deste estudo subsidiam o enfermeiro no que diz respeito a tomada de decisão clínica e ao raciocínio clínico apesar de serem necessários mais estudos. É uma estratégia que pode evitar superdosagem ou subdosagem de medicações e, por conseguinte, complicações advindas de cada uma delas. É importante o enfermeiro apropriar-se deste assunto e incorporar como estratégia de segurança do paciente.

Os resultados desta revisão são limitados devido a falta de estudos na área. Isso, de certa forma, mostra a relevância desta revisão, pois demonstra uma área que ainda não tem sido estudada por enfermeiros para tornar sua atividade de aprazamento baseada em evidências.

REFERÊNCIAS

- ASSALI, Abid R. *et al.* The impact of circadian variation on outcomes in emergency acute anterior myocardial infarction percutaneous coronary intervention. **Catheterization And Cardiovascular Interventions**, [s.l.], v. 67, n. 2, p.221-226, 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ccd.20608>.
- BARON, Kelly Glazer; REID, Kathryn J.. Circadian misalignment and health. **International Review Of Psychiatry**, [s.l.], v. 26, n. 2, p.139-154, abr. 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/09540261.2014.911149>.
- BRUNNER; SUDDARTH. **Manual De Enfermagem Médico-Cirúrgica**. 10. ed. [s.i.]: Guanabara Koogan, 2014.
- CARRASCO-BENSO, Maria P. *et al.* Human adipose tissue expresses intrinsic circadian rhythm in insulin sensitivity. **The Faseb Journal**, [s.l.], v. 30, n. 9, p.3117-3123, set. 2016. FASEB. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.201600269rr>.
- CHUA, E. C.-p. *et al.* Extensive diversity in circadian regulation of plasma lipids and evidence for different circadian metabolic phenotypes in humans. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 110, n. 35, p.14468-14473, 14 ago. 2013. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1222647110>.
- DECOUSUS, H *et al.* Circadian changes in anticoagulant effect of heparin infused at a constant rate. **Bmj**, [s.l.], v. 290, n. 6465, p.341-344, 2 fev. 1985. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.290.6465.341>.
- ELLIOTT, Malcolm; LIU, Yisi. The nine rights of medication administration: an overview. **British Journal Of Nursing**, [s.l.], v. 19, n. 5, p.300-305, 12 mar. 2010. Mark Allen Group. <http://dx.doi.org/10.12968/bjon.2010.19.5.47064>.
- FAGRELL, B. *et al.* Changes of activated partial thromboplastin time during constant intravenous and fixed intermittent subcutaneous administration of heparin. **Journal Of Internal Medicine**, [s.l.], v. 225, n. 4, p.257-260, abr. 1989. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.1989.tb00075.x>.
- GANONG, Lawrence H. Integrative Reviews Lawrence of Nursing Research. **Research in Nursing and Health**, [s.l.], v. 10, n. 1, p.1-11, 1987. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jamia/article/23/1/212/2379923>>. Acesso em: 27 out. 2018.
- HODOGLUGIL, Ugur *et al.* Seasonal variation in the effect of a fixed dose of heparin on activated clotting time in patients prepared for open-heart surgery*. **Chronobiology International**, [s.l.], v. 18, n. 5, p.865-873, jan. 2001. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1081/cbi-100107521>.
- INSTITUTE, Joanna Briggs. JBI Levels of Evidence. **Joanna Briggs Institute**, [s.i.], v. 1, n. 1, p.1-5, 2014. Disponível em: <https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI-Levels-of-evidence_2014_0.pdf>. Acesso em: 17 jun. 2019.

ISIK, Turgay *et al.* Circadian, Weekly, and Seasonal Variation in Early Stent Thrombosis Patients Who Previously Underwent Primary Percutaneous Intervention With ST Elevation Myocardial Infarction. **Clinical And Applied Thrombosis/hemostasis**, [s.l.], v. 19, n. 6, p.679-684, 3 maio 2012. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1076029612445918>.

ISMP – INSTITUTE FOR SAFE MEDICATION PRACTICES. **Erros de medicação, riscos e práticas seguras na terapia com insulinas**. 2012. Disponível em: < <http://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2015/07/V1N2.pdf>>. Acesso em: 24 jul 2019.

ISMP – INSTITUTE FOR SAFE MEDICATION PRACTICES. **High-Alert Medication Survey Results Lead to Several Changes for 2018**. 2018. Disponível em: <<https://www.ismp.org/resources/high-alert-medication-survey-results-lead-several-changes-2018>>. Acesso em: 08 jul. 2019.

JUNQUEIRA, Daniela Rezende Garcia *et al.* Farmacovigilância da heparina no Brasil. **Rev Assoc Med Bras**, [s.i.], v. 57, n. 3, p.328-332, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v57n3/v57n3a17.pdf>>. Acesso em: 17 jun. 2019.

KOHN, Linda T. *et al* (Ed.). **To Err is Human: Building a Safer Health System**. Washington (dc): National Academies Press (us), 2000. <http://dx.doi.org/10.17226/9728>.

KRULDER, J. W. M. *et al.* Diurnal changes in heparin effect during continuous constant-rate infusion. A study in nine patients with venous thromboembolism. **Journal Of Internal Medicine**, [s.l.], v. 235, n. 5, p.411-417, maio 1994. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.1994.tb01096.x>.

LLAPA-RODRIGUEZ, Eliana Ofelia *et al.* Safe patient care in the preparation and administration of medicines. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, [s.l.], v. 38, n. 4, e.2017-0029, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1983-14472017000400408&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 11 nov. 2018.

MANFREDINI, Roberto *et al.* Circadian rhythms and the heart: Implications for chronotherapy of cardiovascular diseases. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [s.l.], v. 56, n. 3, p.244-247, set. 1994. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.1994.133>.

MCKENNA, Helen T; REISS, Irwin Km; MARTIN, Daniel S. The significance of circadian rhythms and dysrhythmias in critical illness. **Journal Of The Intensive Care Society**, [s.l.], v. 18, n. 2, p.121-129, 13 fev. 2017. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1751143717692603>.

MENDES, Karina dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, [s.l.], v. 17, n. 4, p.758-764, dez. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-07072008000400018>.

MOGABGAB, Owen *et al.* Circadian Variation in Patient Characteristics and Outcomes in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. **Chronobiology International**, [s.l.], v. 29, n. 10, p.1390-1396, 6 nov. 2012. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/07420528.2012.728658>.

MOHER, David *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta analyses: The PRISMA statement. **International Journal of Surgery**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.336-341, 18 fev. 2010. Disponível em : <[https://www.journal-surgery.net/article/S1743-9191\(10\)00040-3/fulltext](https://www.journal-surgery.net/article/S1743-9191(10)00040-3/fulltext)>. Acesso em : 27 out. 2018.

MORRIS, Christopher J. *et al.* Effects of the Internal Circadian System and Circadian Misalignment on Glucose Tolerance in Chronic Shift Workers. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 101, n. 3, p.1066-1074, mar. 2016. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-3924>.

MULLOY, B. *et al.* Pharmacology of Heparin and Related Drugs. **Pharmacological Reviews**, [s.l.], v. 68, n. 1, p.76-141, 15 dez. 2015. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET). <http://dx.doi.org/10.1124/pr.115.011247>.

NOBEL (Org.). **The Nobel Prize in Physiology or Medicine**. 2017. Disponível em: <<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/>>. Acesso em: 26 jul. 2019.

ODUAH, Eziafa; LINHARDT, Robert; SHARFSTEIN, Susan. Heparin: Past, Present, and Future. **Pharmaceuticals**, [s.l.], v. 9, n. 3, p.38-56, 4 jul. 2016. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ph9030038>.

OLIVEIRA, Júlian Katrin Albuquerque de *et al.* Patient safety in nursing care during medication administration. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, [s.l.], v. 26, p.1-8, 9 ago. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.2350.3017>.

PANDI-PERUMAL, S. R. *et al* (Ed.). **Sleep Disorders: Diagnosis and Therapeutics**. 3. ed. [s.i.]: Informa Health Care, 2008. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/277775085>>. Acesso em: 16 ago. 2018.

POUTRIEL, Kiopper Tartabull *et al.* Circadian rhythm in acute myocardial infarction. **Arch Inst Cardiol Mex**, [s.i.], v. 58, n. 2, p.159-162, 1988. Disponível em: <<http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-59862>>. Acesso em: 17 jun. 2019.

QIAN, Jingyi *et al.* Differential effects of the circadian system and circadian misalignment on insulin sensitivity and insulin secretion in humans. **Diabetes, Obesity And Metabolism**, [s.l.], v. 20, n. 10, p.2481-2485, 2 jul. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13391>.

RUSSELL, Kristin S.; STEVENS, Jonathan R.; STERN, Theodore A.. Insulin Overdose Among Patients With Diabetes: A Readily Available Means of Suicide. **The Primary Care Companion To The Journal Of Clinical Psychiatry**, [s.l.], v. 11, n. 5, p.258-262, 15 out. 2009. Physicians Postgraduate Press, Inc. <http://dx.doi.org/10.4088/pcc.09r00802>.

SAAD, A. *et al.* Diurnal Pattern to Insulin Secretion and Insulin Action in Healthy Individuals. **Diabetes**, [s.l.], v. 61, n. 11, p.2691-2700, 29 jun. 2012. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/db11-1478>.

SILVA, Lolita Dopico da *et al.* Apazamento de medicamentos por enfermeiros em prescrições de hospital sentinela. **Texto & Contexto - Enfermagem**, [s.l.], v. 22, n. 3, p.722-730, set. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-07072013000300019>.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein**, São Paulo, v. 8, n. 1, p.102-106, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/eins/v8n1/pt_1679-4508-eins-8-1-0102.pdf>. Acesso em: 08 jul. 2019.

TAHARA, Yu; SHIBATA, Shigenobu. Chrono-biology, Chrono-pharmacology, and Chrono-nutrition. **Journal Of Pharmacological Sciences**, [s.l.], v. 124, n. 3, p.320-335, 2014. Japanese Pharmacological Society. <http://dx.doi.org/10.1254/jphs.13r06cr>

4.2 MANUSCRITO 2: APLICAÇÃO DA CRONOFARMACOLOGIA NO APRAZAMENTO DE OMEPRAZOL E LEVOTIROXINA EM TERAPIA INTENSIVA: REVISÃO DE LITERATURA

Sibele Maria Schuantes Paim

Daniela Couto Carvalho Barra

RESUMO

Objetivo: Identificar as evidências científicas sobre cronobiologia e cronofarmacologia para subsidiar a tomada de decisão clínica do enfermeiro no aprazamento das medicações de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva. **Método:** Revisão integrativa da literatura a partir dos medicamentos mais utilizados em uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital escola. Realizou a busca nas seguintes bases de dados *Web of Science*; PubMed (*US National Library of Medicine and National Institutes of Health*); SCOPUS; LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Embase para cada medicação. Foram selecionados para análise cinco artigos. **Resultados:** As medicações selecionadas para a revisão foram omeprazol e levotiroxina. Os achados indicam que a administração noturna do omeprazol apresentou-se mais eficaz sobre acidez esofágica e gástrica em pacientes com refluxo gastroesofágico. A administração de levotiroxina não apresentou diferença significativa no horário de sua administração relacionado aos valores de hormônios tireoidianos e perfil lipídico, sendo o melhor momento de sua administração escolhido pelo paciente. **Conclusão:** Ainda há a necessidade da realização de mais estudos sobre cada medicação, a fim de melhorar o nível de evidência. No entanto, os achados podem subsidiar o enfermeiro em sua tomada de decisão clínica a respeito do aprazamento das medicações em questão sendo importante a realização de discussões clínicas com a equipe de saúde para uma atenção mais individualizada.

Descritores: Fenômenos Cronobiológicos; Disciplina de Cronobiologia; Esquema de medicação; Omeprazol; Tiroxina; Unidades de Terapia Intensiva; Segurança do Paciente; Enfermagem.

INTRODUÇÃO

Desde a publicação do relatório conhecido como “Errar é humano” pelo Instituto de Medicina dos Estados Unidos que demonstrou como aconteciam os erros (eventos adversos) dentro dos hospitais, as equipes de saúde mudaram suas perspectivas e incluíram com ênfase as discussões sobre segurança do paciente em sua rotina (KOHN *et al.*, 2000; WANDERLEI *et al.*, 2018).

Dentro dessa esfera, um dos dados mais alarmantes foi em relação à administração de medicamentos, que é uma responsabilidade dessas equipes e que necessita de estratégias a fim de minimizar a ocorrência de eventos adversos por significar a exposição dos pacientes a riscos. Uma das maneiras cientificamente difundida de institucionalmente prevenir a ocorrência destes, é aplicar a rotina de conferência dos “nove certos”: medicação certa,

paciente certo, dose certa, via certa, horário certo, registro certo, ação certa, forma terapêutica certa e monitoramento certo (ELLIOT; LIU, 2010; SILVA *et al.*, 2013; OLIVEIRA *et al.*, 2018).

Quando se trata de unidades hospitalares como a Unidade de Terapia Intensiva (UTI), é importante ressaltar que se trata de um ambiente de pacientes críticos, que exige atenção redobrada no cuidado, além de ser um ambiente em que os tratamentos geralmente são poli medicamentosos, ou seja, eventos adversos com medicações podem ser mais frequentes e resultar em danos ainda maiores. Nesse momento, subsídios que amparam os profissionais destas áreas para discussões clínicas podem ser importantes para evitar a ocorrência dos eventos adversos e garantir a qualidade da assistência (LLAPA-RODRIGUEZ *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2018).

Nesse aspecto, cabe ao profissional enfermeiro a monitoração do cumprimento dessas medidas, assim como, o contínuo aprofundamento teórico sobre novas estratégias que visem garantir suporte teórico para as discussões clínicas e tomada de decisão nesse âmbito. Surge nesse contexto, uma função que é exercida por esse profissional, o aprazamento das medicações. Após a prescrição médica, é o enfermeiro que determina e documenta o horário em que ocorrerá a administração destas medicações ao paciente, sendo muitas vezes negligenciado o raciocínio clínico e seguido apenas rotinas das unidades ou cuidados específicos a medicações específicas (SILVA *et al.*, 2013; WANDERLEI *et al.*, 2018).

A fim de aproximar este profissional e esta prática clínica de uma área relacionada a ritmos e horários, sugere-se a implementação das discussões clínicas a partir dos conceitos de cronobiologia e cronofarmacologia.

A cronobiologia é uma área a ciência que procura compreender os padrões fisiológicos em relação ao ciclo de duração de um dia, o ritmo circadiano. Como especificidade desta área, há a cronofarmacologia, que busca unir conceitos fisiológicos circadianos com o uso de fármacos, vislumbrando identificar o momento do dia ou da noite em que o fármaco atinge o seu melhor potencial terapêutico (BAILEY; SILVER, 2014; SAINI; BROWN; DIBNER, 2015; TAHARA; SHIBATA, 2014).

Diante do cenário exposto, este estudo visa responder a seguinte questão de pesquisa: “Quais são as evidências científicas sobre cronobiologia e cronofarmacologia que podem subsidiar a tomada de decisão do enfermeiro em relação ao aprazamento de medicações, nomeadamente Omeprazol; Hidrocortisona; Levotiroxina, em Unidades de Terapia Intensiva?”.

O objetivo da pesquisa é identificar as evidências científicas sobre cronobiologia e cronofarmacologia para subsidiar a tomada de decisão clínica do enfermeiro no aprazamento de medicamentos, nomeadamente omeprazol e levotiroxina, em Unidades de Terapia Intensiva.

MÉTODOS

Estudo desenvolvido em duas etapas: 1) Identificação e seleção das medicações e 2) Revisão de literatura.

1) Identificação e seleção das medicações: a fim de aproximar o estudo da prática clínica, junto ao serviço de almoxarifado de um hospital escola do sul do Brasil, foi solicitado um balanço das medicações mais dispensadas pelo serviço de farmácia naquele ano para a Unidade de Terapia Intensiva. Foi estabelecido então, o critério de inclusão para selecionar as medicações que seriam parte da revisão, quais sejam: medicamentos com maior número de dispensações para o setor, visto que serão os que mais aparecerão no cenário da UTI e o enfermeiro terá maior contato para realizar o aprazamento. Os critérios de exclusão foram estabelecidos após reunião com um farmacêutico clínico e foram determinados como: medicamentos em que a administração ocorre de maneira contínua em bomba de infusão e àqueles em que o nível sanguíneo deve ser mantido nas 24 horas do dia (anti-hipertensivos, antibióticos e vasoativos). Após leitura na íntegra do material fornecido, selecionou-se as medicações: omeprazol (dispensado 2.316 vezes) e levotiroxina (dispensada 453 vezes).

2) Revisão de literatura: para a revisão, foram selecionadas as bases de dados e construídas as estratégias de busca para cada uma das medicações selecionadas, bem como, elencados os critérios de inclusão e exclusão dos artigos encontrados. A partir das medicações selecionadas, ocorreu uma revisão individual, realizada nas seguintes bases de dados: *Web of Science*; PubMed (*US National Library of Medicine and National Institutes of Health*); SCOPUS; LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Embase.

As estratégias de busca nas bases de dados combinadas com operadores *booleanos* utilizadas para a medicação omeprazol foram: (((omeprazole) OR omeprazole treatment) AND Chronobiology Phenomena) AND Circadian rhythm / ((omeprazole) AND (chronobiology AND phenomena) OR (circadian AND rhythm)) / TÓPICO: (omeprazole) AND TÓPICO: (Circadian rhythm) / omeprazol [Palavras] and ritmo circadiano [Palavras] or fenômenos cronobiológicos [Descritor de assunto] / omeprazole AND 'circadian rhythm'.

E finalmente, para a medicação levotiroxina: (((Thyroxine) OR Thyroxine treatment) AND Chronobiology Phenomena) AND Circadian rhythm / ((thyroxine) AND (chronobiology AND phenomena) OR (circadian AND rhythm)) / TÓPICO: (Thyroxine) AND TÓPICO: (Circadian rhythm) / ritmo circadiano [Descritor de assunto] / thyroxine AND chronobiology AND 'circadian rhythm'.

Quanto aos critérios de inclusão: estudos com seres humanos, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, que compreendessem a relação entre a medicação estudada e os conceitos de cronobiologia e/ou cronofarmacologia, sem limite temporal. Critérios de exclusão: artigos de revisão, editoriais, cartas e resumos em anais de eventos, estudos na área pediátrica, estudos *in vitro* e estudos indisponíveis na íntegra mesmo após contato com o pesquisador responsável ou ainda, estudos em idioma diferente dos estabelecidos. A fim de organizar a seleção dos trabalhos encontrados, utilizou-se do *software* gerenciador de referências Mendeley®.

A seleção e análise dos trabalhos seguiu individualmente o seguinte método: 1) busca dos estudos nas bases de dados com as estratégias de busca; 2) coleta dos dados dos estudos, considerando as características comuns e necessárias com base na leitura de título e resumo; 3) análise criteriosa dos estudos incluídos por meio da leitura na íntegra, considerando os aspectos relativos a medicação e a cronofarmacologia, assim como classificação de acordo com o nível de evidência; 4) interpretação e discussão dos resultados; 5) apresentação da revisão integrativa de forma a construir o conhecimento e contribuir para o cenário científico (GANONG, 1987; JOANA BRIGGS INSTITUTE, 2014; MOHER *et al*, 2010; SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Para a definição dos níveis de evidência, buscou-se a referência do *Joanna Briggs Institute* (2014), que classifica em Nível 1 (Estudos experimentais – revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados); Nível 2 (Estudos quase-experimentais); Nível 3 (Estudos observacionais analíticos – estudos de coorte e caso-controle); Nível 4 (Estudos observacionais descritivos – estudos seccionais, séries de casos e estudo de caso) e Nível 5 (Opiniões de especialistas e bancos de investigações).

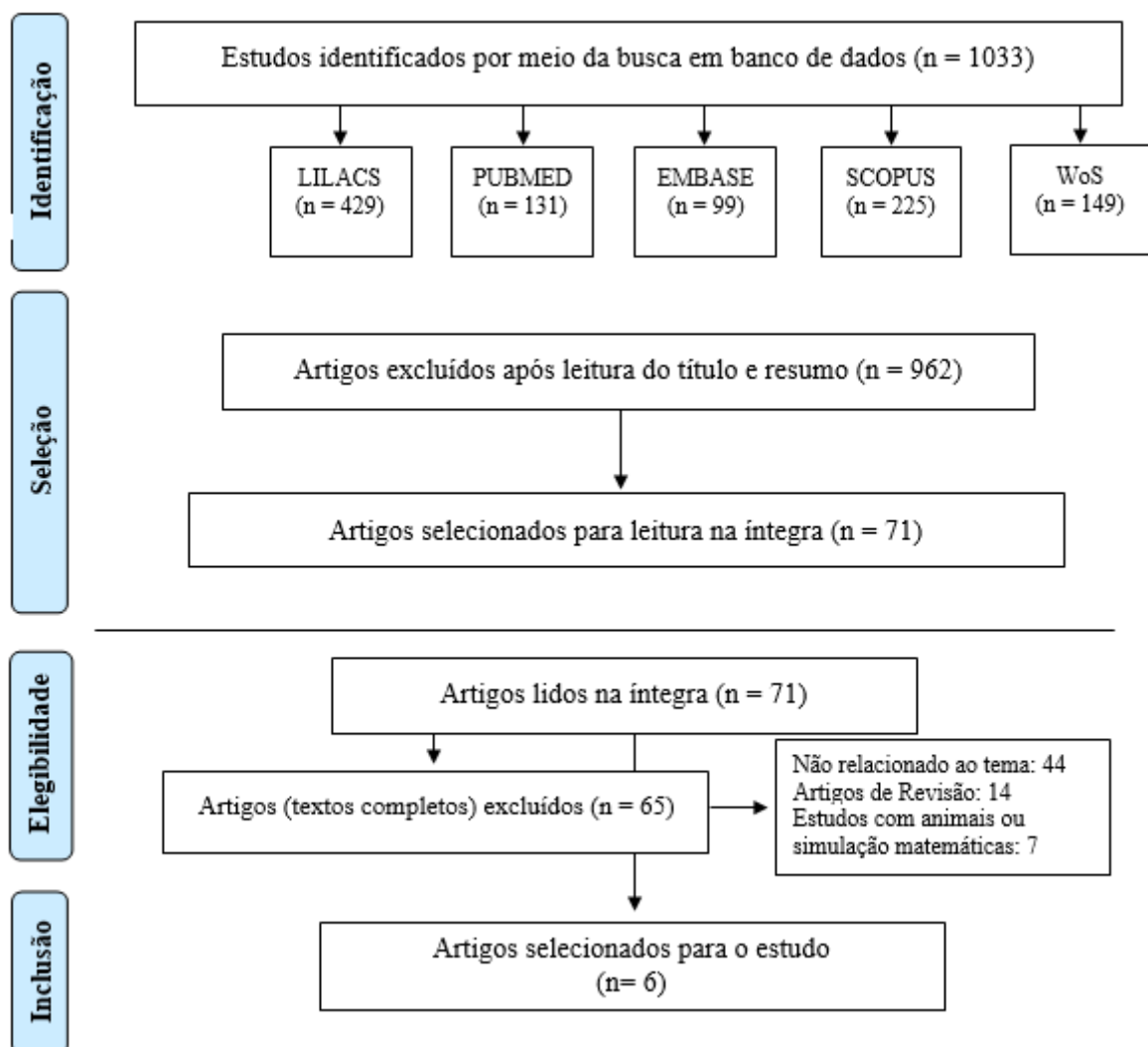
A fim de sistematizar ainda mais os resultados, um fluxograma PRISMA foi apresentado. Tal modelo permite visualizar os estudos identificados em cada base de dados, assim como, os estudos excluídos, visualizando-se o total de artigos estudados que embasaram o atual estudo (GANONG, 1987; MOHER *et al*, 2010).

O estudo em questão não envolveu pesquisa com seres humanos no entanto, os direitos autorais dos autores e revistas foram respeitados por meio da citação e referenciamento claro e específico de todos os estudos relacionados.

RESULTADOS

Os estudos identificados e selecionados para a revisão serão demonstrados conforme o modelo PRISMA na figura 3.

Figura 3: Estudos selecionados para revisão de literatura.



Fonte: Diagrama Prisma.

Quanto ao medicamento omeprazol, foram identificados 268 estudos utilizando as estratégias de busca supracitadas, destes, 40 foram selecionados após leitura de títulos e resumos. Três foram os que cumpriram os critérios de inclusão após leitura na íntegra.

Um dos estudos selecionados foi publicado na Dinamarca no ano de 1995, os outros dois foram publicados nos Estados Unidos em 1998 e 2011.

Quanto a levotiroxina, foi possível encontrar 765 artigos nas bases de dados, desses 31 foram os selecionados após leitura de título e resumo. Dois compreenderam os critérios de inclusão e estão listados no Quadro 7. Os estudos selecionados são originários da Itália e Holanda e são, respectivamente de 2018 e 2006.

Os dados dos referidos estudos como título, autoria, tipo de estudo, objetivo e nível de evidência estão descritos no Quadro 6.

Quadro 5: Artigos selecionados para revisão – Omeprazol e Levotiroxina: título do artigo, autoria, tipo de estudo, nível de evidência (NE) e objetivo do estudo. Florianópolis, SC, Brasil – 2019.

Título do Artigo e Autoria	Tipo do Estudo e Nível de Evidência (NE)	Objetivo do Estudo
Morning or evening dosage of omeprazole for gastroesophageal reflux disease? (HENDEL; HENDEL; AGGESTRUP, 1998)	Design cruzado de 14 dias. NE: 4	Avaliar o impacto da diferença no horário de administração de 40 mg de omeprazol uma vez ao dia.
Night-time intra-esophageal bile and acid: a comparison between gastroesophageal reflux disease patients who failed and those who were treated successfully with a proton pump inhibitor. (HATLEBAKK; KATZ; KUO, 1998)	Design cruzado de 7 dias. NE: 4	Comparar os efeitos da administração de 40 mg de omeprazol em diferentes regimes de horário para controlar a acidez esofágica e gástrica durante a noite.
Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40 mg daily. (HERSHCOVIC <i>et al.</i> , 2011)	Estudo farmacodinâmico cruzado de três vias. NE: 4	Comparar o efeito de três regimes diferentes de omeprazol 40 mg por dia no que diz respeito à supressão da acidez gástrica noturna e a evitar a penetração noturna de ácido.
Effect of timing of levothyroxine administration on the treatment of hypothyroidism: a three-period crossover randomized study (SKELIN <i>et al.</i> , 2018).	Estudo multicêntrico, randomizado e aberto, cruzado de três períodos. NE: 3	Investigar o impacto da alteração do tempo de administração da levotiroxina nos valores de TSH, tiroxina livre (fT4), triiodotironina livre (fT3) e perfil lipídico dos pacientes com hipotireoidismo primário.

Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. (BOLK <i>et al.</i> , 2006)	Estudo transversal NE: 4	Investigar o efeito da alteração do tempo de administração da levotiroxina do início da manhã para a hora de dormir nos perfis dos hormônios tireoidianos, no ritmo circadiano do TSH, dos hormônios tireoidianos e no metabolismo dos hormônios tireoidianos.
--	-----------------------------	--

Fonte: Busca realizada pela autora em bases de dados.

DISCUSSÃO

Os estudos encontrados sobre omeprazol, abordaram diferentes estratégias terapêuticas relacionadas ao uso de 40mg de omeprazol em comprimidos via oral. No primeiro, Hendel; Hendel; Aggestrup, (1998), em um estudo de 14 dias, avaliaram 17 participantes com refluxo esofágico e esofagite moderada e severa em dois regimes diferentes: ao primeiro grupo foi administrado 40mg de omeprazol via oral antes do café da manhã e ao segundo, 40mg de omeprazol via oral antes do jantar. Todos os participantes, durante todo o período de estudo, mantiveram suas rotinas de trabalho, sono e alimentação. Ao 15º dia, houve a mensuração do potencial Hidrogeniônico (pH) gástrico e esofágico de todos os participantes.

Semelhante a este método, Hatlebakk; Katz; Kuo (1998) compara a acidez esofágica e gástrica durante 24 horas por meio de cateter em três regimes distintos durante sete dias em 18 participantes saudáveis: 40mg de omeprazol via oral antes do café da manhã, 40 mg de omeprazol via oral antes do jantar e uma versão combinada de 20 mg de omeprazol via oral antes do café da manhã somado a 20 mg de omeprazol via oral antes do jantar. Uma medição de pH anterior ao início do tratamento atestou a presença de acidez esofágica em todos os participantes.

De outro modo, Hershovic *et al* (2011), avaliou durante três meses pacientes diagnosticados com refluxo esofágico e os dividiu em dois grupos: 24 pacientes que obtiveram melhora do sintoma noturno em uso de omeprazol 40mg via oral uma vez ao dia e 23 pacientes que não obtiveram sucesso, sob o mesmo regime terapêutico. Todos os participantes mantiveram seus hábitos regulares de vida e registraram todos os horários em que iriam dormir e alimentavam-se, assim como, o conteúdo alimentar.

Os três estudos consideram que o pH < 4 mensurado no esôfago é um indicativo de refluxo e o tempo de duração é determinado pelo tempo deste valor estabilizar em valores iguais ou acima de quatro. Outra concordância dos estudos, é que o relato dos participantes

sobre o momento do dia em que sentem mais os sintomas relacionados ao refluxo, é o primeiro indicador do horário em que se deve administrar o omeprazol. Pacientes que referiam maior sintomatologia no período noturno, responderam melhor ao tratamento com omeprazol antes do jantar, assim como, aqueles que referiram mais sintomas durante o dia, obtiveram melhor ação terapêutica do medicamento quando administrado pela manhã (HATLEBAKK; KATZ; KUO, 1998; HENDEL; HENDEL; AGGESTRUP, 1998; HERSHCOVIC *et al.*, 2011).

Com o estudo de Hendel; Hendel; Aggestrup, (1998), foi possível identificar que o pico de ação do omeprazol em relação ao aumento de pH gástrico ocorreu sete horas após a administração independente do momento do dia, no entanto, Hatlebakk; Katz; Kuo (1998) identificou que em 14 dos seus 18 participantes, com a administração pela manhã desta medicação, a acidez esofágica noturna foi presente, enquanto 8 participantes com a administração antes do jantar e também, a administração combinada, antes do café e antes do jantar, a acidez esofágica ocorreu com menor tempo de duração. Já a acidez esofágica durante o dia, seguiu padrão similar nas três situações.

A administração noturna ou combinada desta medicação obteve maior eficácia do que a administração matutina no que diz respeito à acidez esofágica e ao controle da acidez gástrica, no entanto os autores evidenciaram a necessidade de conhecer o momento do dia em que o sintoma é mais prevalente como uma atenção individualizada (HATLEBAKK; KATZ; KUO, 1998; HENDEL; HENDEL; AGGESTRUP, 1998; HERSHCOVIC *et al.*, 2011).

No caso do estudo conduzido por Hershcovic *et al* (2011), que comparou pacientes cuja sintomatologia havia cessado após utilização de omeprazol uma vez ao dia àqueles que não obtiveram melhora, foi evidenciado que há exposição noturna maior ao ácido gástrico naqueles que não obtiveram sucesso em seu tratamento, sugerindo a implementação de outra dosagem de omeprazol antes do jantar como estratégia. No entanto, ressalta a necessidade de mais estudos comprovando a eficácia de tal terapêutica.

Por fim, vale ressaltar que os estudos em questão abordaram exclusivamente participantes com refluxo gastroesofágico, portanto, tal discussão se aplica a esse público específico. Ainda, percebe-se a necessidade da condução de estudos clínicos com maior nível de evidência e atuais para a discussão e a incorporação clínica dos achados (HATLEBAKK; KATZ; KUO, 1998; HENDEL; HENDEL; AGGESTRUP, 1998; HERSHCOVIC *et al.*, 2011).

A existência de outros inibidores de bomba de prótons de gerações mais novas restringe o número de pesquisas atuais com o omeprazol, sendo perceptível nas buscas nas

bases de dados, em que as discussões sobre cronofarmacologia relacionam-se em maior número aos inibidores de bombas de prótons mais novos.

Já sobre a levotiroxina, as pesquisas realizadas no que diz respeito à diversidade nos horários de administração, compreendem as formulações de comprimidos via oral.

Bolk *et al* (2006), desenvolveu um estudo piloto com 12 mulheres que faziam uso da medicação em questão: oito para tratamento de hipotireoidismo primário, três para tratamento pós radioiodoterapia e uma para bócio nodular. As pacientes eram internadas num hospital durante 24 horas, sendo duas internações, a primeira, manteve-se o horário em que as participantes já utilizavam a levotiroxina (10 utilizavam pela manhã, meia hora antes do café da manhã e duas na hora de dormir); e, ao saírem do hospital foram orientadas a alternarem os horários: as mulheres que utilizavam a medicação pela manhã passaram a utilizar a noite, e vice-versa. Dois meses depois houve a segunda internação, em que novas medidas de hora em hora durante 24 horas foram realizadas (BOLK *et al.*, 2006).

Ainda neste estudo, aplicou-se também um questionário que avaliou a qualidade de vida referente aos sintomas das pacientes. Como resultado da pesquisa, obteve-se que a mudança de horário do período da manhã para a noite pode ser mais segura por não coincidir com refeições, além de ter sido mais bem tolerado (evidência obtida pelo questionário). Além disso, não foram observadas mudanças significativas nos exames coletados, a proporção sérica dos hormônios tireoidianos não se alterou com a mudança de horário de administração. Também, o ritmo circadiano do hormônio estimulante da tireoide (TSH) não sofreu alterações com a mudança de horário. O autor sugere que um estudo maior seja desenvolvido para confirmar os achados (BOLK *et al.*, 2006).

Nesse contexto, Skelin *et al* (2018), desenvolveu um estudo multicêntrico, randomizado com 84 participantes diagnosticados com hipotireoidismo primário em uso de dose estável de levotiroxina, também comprimido via oral.

O estudo testou três regimes de administração durante oito semanas: 1) convencional (meia hora antes do café da manhã); 2) uma hora antes da refeição principal do dia e 3) duas horas depois do jantar. Todos os participantes coletaram exames antes do início do regime e no final das oito semanas, sendo eles: nível sérico de TSH, triiodotironina livre (FT3), tiroxina livre (FT4) e perfil lipídico (triglicérides, lipoproteínas de alta densidade – HDL – lipoproteínas de baixa densidade – LDL – e colesterol total) (SKELIN *et al.*, 2018).

Os principais resultados obtidos por Skelin *et al* (2018) consistem em que nenhuma diferença estatística no *status* de função da tireoide (variabilidade de TSH, FT3 e FT4) foi observada entre todos os regimes assim como, nenhuma diferença significativa na

variabilidade do perfil lipídico. Ou seja, de acordo com os autores, a administração de levotiroxina pode ocorrer em qualquer um desses horários desde que evite o uso concomitante com as refeições. Sendo assim, o tratamento pode ser mais individualizado, oferecendo mais opções aos pacientes, conforme sua preferência, contribuindo assim, para melhor aderência ao tratamento (SKELIN *et al.*, 2018).

Os dois estudos selecionados, concordam em seus achados: a administração de levotiroxina pode ser feita pela manhã ou pela noite desde que seja respeitada administração em separado das refeições. Além disso, os estudos evidenciam que não há alteração nos níveis séricos dos hormônios tireoidianos, bem como, do ritmo circadiano do TSH ou do perfil lipídico (BOLK *et al.*, 2006; SKELIN *et al.*, 2018).

Dessa forma, as evidências encontradas podem subsidiar os enfermeiros ao realizarem o aprazamento, aproximando-se portanto, das boas práticas de cuidado centrado no paciente.

CONCLUSÃO

Tendo em vista os resultados obtidos pela revisão, foi possível evidenciar que a medicação de formulação para via oral omeprazol, demonstra maior efeito terapêutico em pacientes com refluxo gastroesofágico quando administrada à noite por ter demonstrado ser mais eficaz para controle de acidez esofágica e gástrica nesse horário. No entanto, a premissa para a escolha do horário de administração é discutir com o paciente em que momento do dia ocorre com maior frequência os sintomas.

Já a medicação de formulação via oral levotiroxina, os estudos encontrados demonstraram não haver diferença significativa no horário de administração em relação ao efeito terapêutico, tornando flexível a escolha do melhor horário de acordo com as preferências do paciente.

Em relação à prática de aprazamento realizada pelo enfermeiro, pondera-se que a realização do histórico de enfermagem e o conhecimento profundo sobre o estado de saúde dos pacientes e dos diagnósticos em questão, leva à aproximação da evidência. No caso de uma UTI, a estratégia da discussão clínica com toda a equipe de saúde, numa atenção individualizada, observando as preferências do paciente, pode ser a forma de aproximar-se da evidência no que diz respeito à cronofarmacologia dessas medicações.

Cabe ao enfermeiro, portanto, identificar com o paciente, quando possível, suas individualidades e, enquanto gestor do cuidado, promover as discussões clínicas sobre o melhor momento do dia para realizar a administração destas medicações, visto que tanto o

omeprazol quanto a levotiroxina podem apresentar rotinas de administração flexíveis, portanto, devem atender as demandas individuais de cada paciente.

Por fim, ainda é necessária a construção do conhecimento sobre os aspectos relacionados às aplicações dos conceitos da cronofarmacologia das medicações com estudos de maior nível de evidência, contudo, é possível com a evidência atual, promover discussões com a equipe de atenção ao paciente que norteiem a tomada de decisão clínica do enfermeiro quanto ao aprazamento das medicações estudadas.

REFERÊNCIAS

- BAILEY, Matthew; SILVER, Rae. Sex differences in circadian timing systems: Implications for disease. **Frontiers In Neuroendocrinology**, [s.l.], v. 35, n. 1, p.111-139, jan. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.11.003>.
- BOLK, Nienke *et al.* Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. **Clinical Endocrinology**, [s.l.], p.43-48, 19 out. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02681.x>.
- ELLIOTT, Malcolm; LIU, Yisi. The nine rights of medication administration: an overview. **British Journal Of Nursing**, [s.l.], v. 19, n. 5, p.300-305, 12 mar. 2010. Mark Allen Group. <http://dx.doi.org/10.12968/bjon.2010.19.5.47064>.
- GANONG, Lawrence H. Integrative Reviews Lawrence of Nursing Research. **Research in Nursing and Health**, [s.l.], v. 10, n. 1, p.1-11, 1987. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jamia/article/23/1/212/2379923>>. Acesso em: 27 out. 2018.
- HATLEBAKK; KATZ; KUO. Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40 mg daily. **Alimentary Pharmacology And Therapeutics**, [s.l.], v. 12, n. 12, p.1235-1240, dez. 1998. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.1998.00426.x>.
- HENDEL, J; HENDEL, L; AGGESTRUP, S. Morning or evening dosage of omeprazole for gastroesophageal reflux disease? **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, Dinamarca, v. 9, n. 1, p.693-697, 1995. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8824658>>. Acesso em: 30 set. 2019.
- HERSHCOVICI, T. *et al.* Night-time intra-oesophageal bile and acid: a comparison between gastro-oesophageal reflux disease patients who failed and those who were treated successfully with a proton pump inhibitor. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, [s.l.], v. 33, n. 7, p.837-844, 25 jan. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04583.x>.
- INSTITUTE, Joanna Briggs. JBI Levels of Evidence. **Joanna Briggs Institute**, [s.i.], v. 1, n. 1, p.1-5, 2014. Disponível em: <https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI-Levels-of-evidence_2014_0.pdf>. Acesso em: 17 jun. 2019.
- ISIDORI, Andrea M *et al.* Effect of once-daily, modified-release hydrocortisone versus standard glucocorticoid therapy on metabolism and innate immunity in patients with adrenal insufficiency (DREAM): a single-blind, randomised controlled trial. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, [s.l.], v. 6, n. 3, p.173-185, mar. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30398-4](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30398-4).
- JOHANNSSON, Gudmundur *et al.* Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study. **European Journal Of Endocrinology**, [s.l.], v. 161, n. 1, p.119-130, jul. 2009. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/eje-09-0170>.
- KOHN, Linda T. *et al* (Ed.). **To Err is Human: Building a Safer Health System**. Washington (dc): National Academies Press (us), 2000. <http://dx.doi.org/10.17226/9728>.

LLAPA-RODRIGUEZ, Eliana Ofelia *et al.* Safe patient care in the preparation and administration of medicines. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, [s.l.], v. 38, n. 4, e.2017-0029, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1983-14472017000400408&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 11 nov. 2018.

MOHER, David *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta analyses: The PRISMA statement. **International Journal of Surgery**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.336-341, 18 fev. 2010. Disponível em : <[https://www.journal-surgery.net/article/S1743-9191\(10\)00040-3/fulltext](https://www.journal-surgery.net/article/S1743-9191(10)00040-3/fulltext)>. Acesso em : 27 out. 2018.

MONGIOÌ, L M *et al.* Dual-release hydrocortisone treatment: glycometabolic profile and health-related quality of life. **Endocrine Connections**, [s.l.], v. 7, n. 1, p.211-219, jan. 2018. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/ec-17-0368>.

OLIVEIRA, Júlian Katrin Albuquerque de *et al.* Patient safety in nursing care during medication administration. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, [s.l.], v. 26, n. 3, p.1-8, 9 ago. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.2350.3017>.

SAINI, Camille; BROWN, Steven A.; DIBNER, Charna. Human Peripheral Clocks: Applications for Studying Circadian Phenotypes in Physiology and Pathophysiology. **Frontiers In Neurology**, [s.l.], v. 6, p.1-10, 13 maio 2015. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2015.00095>.

SILVA, Lolita Dopico da *et al.* Aprazamento de medicamentos por enfermeiros em prescrições de hospital sentinela. **Texto & Contexto - Enfermagem**, [s.l.], v. 22, n. 3, p.722-730, set. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-07072013000300019>.

SKELIN, Marko *et al.* Effect of timing of levothyroxine administration on the treatment of hypothyroidism: a three-period crossover randomized study. **Endocrine**, [s.l.], v. 62, n. 2, p.432-439, 24 jul. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-018-1686-1>.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein**, São Paulo, v. 8, n. 1, p.102-106, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/eins/v8n1/pt_1679-4508-eins-8-1-0102.pdf>. Acesso em: 08 jul. 2019.

TAHARA, Yu; SHIBATA, Shigenobu. Chrono-biology, Chrono-pharmacology, and Chrono-nutrition. **Journal Of Pharmacological Sciences**, [s.l.], v. 124, n. 3, p.320-335, 2014. Japanese Pharmacological Society. <http://dx.doi.org/10.1254/jphs.13r06cr>.

VENNERI, Mary Anna *et al.* Circadian Rhythm of Glucocorticoid Administration Entrain Clock Genes in Immune Cells: A DREAM Trial Ancillary Study. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 103, n. 8, p.2998-3009, 25 maio 2018. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2018-00346>.

WANDERLEI, Poliana Nunes *et al.* Formulation, implementation and evaluation of a distance course for accreditation in patient safety. **Einstein (são Paulo)**, [s.l.], v. 16, n. 2, p.1-8, 28 jun. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082018gs4316>.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo realizado como Trabalho de Conclusão de Curso promoveu uma primeira aproximação da prática clínica do enfermeiro, no que tange a sua função no aprazamento de medicações, com a especialidade da cronofarmacologia. Trata-se de uma aproximação pioneira neste campo de conhecimento, considerando que não foi possível identificar nenhum estudo publicado com tal enfoque.

As evidências científicas apontadas neste estudo, respondem ao objetivo do estudo, uma vez que todos os achados científicos subsidiam o enfermeiro na tomada de decisão clínica quanto ao aprazamento das medicações em questão. Além disso, ampara este profissional para discussões clínicas com a equipe de saúde.

Como limitação deste estudo, encontra-se o fato de que poucas pesquisas no âmbito da cronofarmacologia aplicada às medicações foram encontradas, sendo possível perceber muitas pesquisas *in vitro*, simulações matemáticas e estudos de revisão. Além disso, não foi possível identificar nenhuma pesquisa relacionada a atividade de aprazamento de medicações realizada pelo enfermeiro.

É importante que novos conhecimentos acerca do tema sejam produzidos, no sentido multidisciplinar, além de não estagnar a busca pela aproximação da prática do aprazamento de medicações com a ciência, em específico, com a cronofarmacologia. Isto, como estratégia de aprimoramento de práticas relacionadas a segurança do paciente e do cuidado centrado no paciente, no âmbito da administração de medicamentos em terapia intensiva.

REFERÊNCIAS

- BAILEY, Matthew; SILVER, Rae. Sex differences in circadian timing systems: Implications for disease. **Frontiers In Neuroendocrinology**, [s.l.], v. 35, n. 1, p.111-139, jan. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.11.003>.
- CARAYON, Pascale *et al.* Medication Safety in Two Intensive Care Units of a Community Teaching Hospital After Electronic Health Record Implementation. **Journal Of Patient Safety**, [s.l.], p.1-22, fev. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/pts.0000000000000358>.
- DALLMANN, Robert; BROWN, Steven A.; GACHON, Frédéric. Chronopharmacology: New Insights and Therapeutic Implications. **Annual Review Of Pharmacology And Toxicology**, [s.l.], v. 54, n. 1, p.339-361, 6 jan. 2014. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011613-135923>.
- ELLIOTT, Malcolm; LIU, Yisi. The nine rights of medication administration: an overview. **British Journal Of Nursing**, [s.l.], v. 19, n. 5, p.300-305, 12 mar. 2010. Mark Allen Group. <http://dx.doi.org/10.12968/bjon.2010.19.5.47064>.
- ESFAHANI, Asgharkhalifehzadeh; VARZANEH, Fatemehramezany; CHANGIZ, Tahereh. The effect of clinical supervision model on high alert medication safety in intensive care units nurses. **Iranian Journal Of Nursing And Midwifery Research**, [s.l.], v. 21, n. 5, p.482-486, 2016. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/1735-9066.193394>.
- FLYNN, Fran *et al.* Progressive Care Nurses Improving Patient Safety by Limiting Interruptions During Medication Administration. **Critical Care Nurse**, [s.l.], v. 36, n. 4, p.19-35, ago. 2016. AACN Publishing. <http://dx.doi.org/10.4037/ccn2016498>.
- FRANCO, Juliana Nogueira *et al.* Percepção da equipe de enfermagem sobre cepção da equipe de enfermagem sobre fatores causais de erros na administração de medicamentos os na administração de medicamentos. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 1, n. 1, p.1-7, 2010. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/2670/267019463009.pdf>>. Acesso em: 28 nov. 2019.
- GANONG, Lawrence H. Integrative Reviews Lawrence of Nursing Research. **Research in Nursing and Health**, [s.l.], v. 10, n. 1, p.1-11, 1987. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jamia/article/23/1/212/2379923>>. Acesso em: 27 out. 2018.
- HIDROCORTISONA. São Paulo: Anvisa. 2015. Bula de remédio. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10990292015&pIdAnexo=3005857>. Acesso em: 06 out. 2019.
- HOOGERWERF, Willemijntje A. *et al.* Rhythmic changes in colonic motility are regulated by period genes. **American Journal Of Physiology-gastrointestinal And Liver Physiology**, [s.l.], v. 298, n. 2, p.143-150, fev. 2010. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00402.2009>.
- INSTITUTE, Joanna Briggs. JBI Levels of Evidence. **Joanna Briggs Institute**, [s.i.], v. 1, n. 1, p.1-5, 2014. Disponível em: <https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI-Levels-of-evidence_2014_0.pdf>. Acesso em: 17 jun. 2019.

IRAJPOUR, Alireza *et al.* Causes of medication errors in intensive care units from the perspective of healthcare professionals. **Journal Of Research In Pharmacy Practice**, [s.l.], v. 6, n. 3, p.158-165, 2017. Medknow. http://dx.doi.org/10.4103/jrpp.jrpp_17_47.

ISMP – INSTITUTE FOR SAFE MEDICATION PRACTICES. **High-Alert Medication Survey Results Lead to Several Changes for 2018**. 2018. Disponível em: <<https://www.ismp.org/resources/high-alert-medication-survey-results-lead-several-changes-2018>>. Acesso em: 08 jul. 2019.

JUNQUEIRA, Daniela Rezende Garcia *et al.* Farmacovigilância da heparina no Brasil. **Rev Assoc Med Bras**, [s.i.], v. 57, n. 3, p.328-332, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v57n3/v57n3a17.pdf>>. Acesso em: 17 jun. 2019.

KANE-GILL, Sandra L. *et al.* Clinical Practice Guideline. **Critical Care Medicine**, [s.l.], v. 45, n. 9, p.877-915, set. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0000000000002533>.

KEERS, R. N. *et al.* Understanding the causes of intravenous medication administration errors in hospitals: a qualitative critical incident study. **Bmj Open**, [s.l.], v. 5, n. 3, p.5948-5948, 13 mar. 2015. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005948>.

KOHN, Linda T. *et al* (Ed.). **To Err is Human: Building a Safer Health System**. Washington (dc): National Academies Press (us), 2000. <http://dx.doi.org/10.17226/9728>.

KUMAR, Devinder; WINGATE, David; RUCKEBUSCH, Yves. Circadian Variation in the Propagation Velocity of the Migrating Motor Complex. **Gastroenterology**, London, v. 91, n. 1, p.926-930, 1986. Disponível em: <[http://www.gastrojournal.org/article/0016-5085\(86\)90696-7/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/0016-5085(86)90696-7/pdf)>. Acesso em: 16 ago. 2018.

LEMMER, Bjorn; NOLD, G.. Circadian changes in estimated hepatic blood flow in healthy subjects. **Br. J. Clin. Pharmac**, Frankfurt, v. 32, n. 1, p.627-629, 1991. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1368643/>>. Acesso em: 16 ago. 2018.

LLAPA-RODRIGUEZ, Eliana Ofelia *et al.* Safe patient care in the preparation and administration of medicines. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, [s.l.], v. 38, n. 4, e.2017-0029, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1983-14472017000400408&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 11 nov. 2018.

MARSILIO, Naiane Roveda; SILVA, Daiandy; BUENO, Denise. Drug incompatibilities in the adult intensive care unit of a university hospital. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, [s.l.], v. 28, n. 2, p.147-153, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-507X2016000200147&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 11 nov. 2018.

MARTINO, Milva Maria Figueiredo de. Arquitetura do sono diurno e ciclo vigília-sono em enfermeiros nos turnos de trabalho. **Revista da Escola de Enfermagem da Usp**, [s.l.], v. 43, n. 1, p.194-199, mar. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0080-62342009000100025>.

MCKENNA, Helen T; REISS, Irwin Km; MARTIN, Daniel S. The significance of circadian rhythms and dysrhythmias in critical illness. **Journal Of The Intensive Care Society**, [s.l.], v. 18, n. 2, p.121-129, 13 fev. 2017. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1751143717692603>.

MOHER, David *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta analyses: The PRISMA statement. **International Journal of Surgery**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.336-341, 18 fev. 2010. Disponível em : <[https://www.journal-surgery.net/article/S1743-9191\(10\)00040-3/fulltext](https://www.journal-surgery.net/article/S1743-9191(10)00040-3/fulltext)>. Acesso em : 27 out. 2018.

OLIVEIRA, Júlian Katrin Albuquerque de *et al.* Patient safety in nursing care during medication administration. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, [s.l.], v. 26, n. 3, p.1-8, 9 ago. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.2350.3017>.

OMEPRAZOL. São Paulo: Anvisa. 2018. Bula de remédio. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=12074882018&pIdAnexo=10910843>. Acesso em: 06 out. 2019.

PANDI-PERUMAL, S. R. *et al* (Ed.). **Sleep Disorders: Diagnosis and Therapeutics**. 3. ed. [s.i.]: Informa Health Care, 2008. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/277775085>>. Acesso em: 16 ago. 2018.

REINBERG, Alain E.. Concepts in Chronopharmacology. **Rev. Pharmacol. Toxicol**, [s.l.], v. 32, n. 1, p.51-66, 1992.

SAINI, Camille; BROWN, Steven A.; DIBNER, Charna. Human Peripheral Clocks: Applications for Studying Circadian Phenotypes in Physiology and Pathophysiology. **Frontiers In Neurology**, [s.l.], v. 6, p.1-10, 13 maio 2015. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2015.00095>.

SARI, Dilek *et al.* Intensive care unit nurses' knowledge of medication administration via enteral tubes. **Nursing In Critical Care**, [s.l.], v. 23, n. 3, p.141-146, 8 fev. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/nicc.12335>.

SAÚDE, Ministério da. **Programa Nacional de Segurança do Paciente**. 2019. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-de-seguranca-do-paciente-pnsp>>. Acesso em: 28 nov. 2019.

SAÚDE, Organização Panamericana de. **Terceiro Desafio Mundial para Segurança do Paciente**. 2017. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5384:oms-lanca-esforco-global-para-reduzir-pela-metade-os-erros-relacionados-a-medicacao-em-cinco-anos&Itemid=838>. Acesso em: 28 nov. 2019.

SAÚDE, Ministério da; CRUZ, Fundação Oswaldo; SANITÁRIA, Agência Nacional de Vigilância. Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente. Brasil, v. 1, n. 1, p.1-42, 2014. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/documento_referencia_programa_nacional_seguranca.pdf>. Acesso em: 28 nov. 2019.

SAÚDE, Organização Panamericana de. **Segurança do Paciente**. 2019. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=428:seguranca-do-paciente&Itemid=463>. Acesso em: 28 nov. 2019.

SCOTT, L. D.; ARSLANIAN-ENGOREN, C.; ENGOREN, M. C.. Association of Sleep and Fatigue With Decision Regret Among Critical Care Nurses. **American Journal Of Critical Care**, [s.l.], v. 23, n. 1, p.13-23, 1 jan. 2014. AACN Publishing. <http://dx.doi.org/10.4037/ajcc2014191>.

SILVA, Lolita Dopico da *et al.* Aprazamento de medicamentos por enfermeiros em prescrições de hospital sentinela. **Texto & Contexto - Enfermagem**, [s.l.], v. 22, n. 3, p.722-730, set. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-07072013000300019>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Insulina**. 2019. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/publico/diabetes/insulina>>. Acesso em: 06 out. 2019.

SOUSA, Luís Manuel Mota de *et al.* Revisões da literatura científica: tipos, métodos e aplicações em enfermagem. **Revista Portuguesa de Enfermagem de Reabilitação**, [s.l.], v. 1, n. 1, p.45-55, 23 jun. 2018. Associação Portuguesa dos Enfermeiros de Reabilitação. <http://dx.doi.org/10.33194/rper.2018.v1.n1.07.4391>.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein**, São Paulo, v. 8, n. 1, p.102-106, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/eins/v8n1/pt_1679-4508-eins-8-1-0102.pdf>. Acesso em: 08 jul. 2019.

SOUZA, Sônia Beatriz Coccaro de *et al.* Influência do turno de trabalho e cronotipo na qualidade de vida dos trabalhadores de enfermagem. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, [s.l.], v. 33, n. 4, p.79-85, dez. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1983-14472012000400010>.

TAHARA, Yu; SHIBATA, Shigenobu. Chrono-biology, Chrono-pharmacology, and Chrono-nutrition. **Journal Of Pharmacological Sciences**, [s.l.], v. 124, n. 3, p.320-335, 2014. Japanese Pharmacological Society. <http://dx.doi.org/10.1254/jphs.13r06cr>.

WANDERLEI, Poliana Nunes *et al.* Formulation, implementation and evaluation of a distance course for accreditation in patient safety. **Einstein (São Paulo)**, [s.l.], v. 16, n. 2, p.1-8, 28 jun. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082018gs4316>.

XAVIER, Karine Gracinda da Silva; VAGHETTI, Helena Heidtmann. Aspectos cronobiológicos do sono de enfermeiras de um hospital universitário. **Revista Brasileira de Enfermagem**, [s.l.], v. 65, n. 1, p.135-140, fev. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-71672012000100020>.

XU, Jie *et al.* Facilitated Nurse Medication-Related Event Reporting to Improve Medication Management Quality and Safety in Intensive Care Units. **Nursing Research**, [s.l.], v. 66, n. 5, p.337-349, 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/nnr.0000000000000240>.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

DISCIPLINA INT 5182 – TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO II
PARECER FINAL DO ORIENTADOR SOBRE O TRABALHO DE CONCLUSÃO DE
CURSO

O estudo partiu de uma questão de pesquisa inovadora. A pesquisa foi apresentada de forma clara, concisa, objetiva com desencadeamento do método com rigor científico. Apresentou os resultados em formato de dois manuscritos bem estruturados, com necessidade de pequenos ajustes sugeridos pela banca.

Florianópolis, 04 de novembro de 2019.

Assinatura manuscrita em azul-escuro sobre uma linha horizontal.

Prof^ª. Dr^ª. Daniela Couto Carvalho Barra
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina